

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962

N° 92

A PROPOS D'UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA PARATHYROÏDIEN SÉCRÉTANT

Travail du Service d'Endocrinologie
de l'Hôpital de l'Antiquaille (Dr GUINET)
et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Pr GUICHARD)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Vendredi 22 Juin 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DENJEAN Robert

né le 6 Février 1935 à LYON (3^e)

LYON

Imprimerie BASCOU FRÈRES
42, rue Sala — LYON —

—
1962

A PROPOS D'UN CAS
D'EPITHÉLIOMA PARATHYROÏDIEN SÉCRÉTANT

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1962

N° 92

A PROPOS D'UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA PARATHYROÏDIEN SÉCRÉTANT

Travail du Service d'Endocrinologie
de l'Hôpital de l'Antiquaille (Dr GUINET)
et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Pr GUICHARD)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Vendredi 22 Juin 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DENJEAN Robert

né le 6 Février 1935 à LYON (3°)

LYON
Imprimerie BASCOU FRÈRES
42, rue Sala — LYON —

1962



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LÉPINE, Doyen Honoraire,
Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Doyen,
Correspondant de l'Institut.

MM. M. LEVRAT, Assesseur.
L. REVOL, Assesseur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

MM.

PROFESSEURS

HERMANN Physiologie.
CIBERT Clinique urologique.
PONTUS Physiologie biologique.
(détaché à Beyrouth)
DECHAUME Clinique neuro-psychiatrique et
hygiène mentale.
ROCHET Thérapeutique chirurgicale et chi-
rurgie opératoire.
CHAMBON Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER Clinique chirurgicale A.
P.-RAVAULT Clinique médicale B.
FROMENT Clinique et prophylaxie cardio-
vasculaire.
CROIZAT Clinique médicale C.
ENSELME Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY Clinique chirurgicale A.
GUILLEMINET Clinique de chirurgie orthopédique
et de chirurgie infantile.
REVOL Pharmacie galénique et matière
médicale.
POLLOSSON Clinique gynécologique.
PIGEAUD Clinique obstétricale.
BOURRET Médecine du travail.
LEVRAT Clinique médicale A.
SOHIER Hygiène et action sanitaire et
sociale.
DUCLOS Clinique stomatologique.
BERNHEIM Clinique médicale infantile et
hygiène du premier âge.
JOURDAN Biologie médicale et pharmaco-
dynamie.
NETIEN Botanique et cryptogamie.
BERTRAND Clinique chirurgicale C.

BADINAND Chimie analytique pharmaceu-
tique.
DREYON Pharmacie chimique et pharma-
cologie.
ROCHE Médecine légale et déontologie.
COUDERT Parasitologie et pathologie exo-
tique.
MOUNIER-KUHN Clinique d'oto-rhino-laryngologie
et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE Clinique ophtalmologique.
THIERS Clinique de dermatologie, syphi-
ligraphie et allergologie.
BRUN Clinique de pneumo-ptisiologie.
CREYSSEL Clinique traumatologique des
membres.
DARGENT Cancérologie.
GUICHARD Anatomie pathologique.
GIRARD Paul Pathologie générale et expérimen-
tale.
LATARJET Anatomie.
PEYCELON Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel Thérapeutique.
VACHON Pathologie médicale.
GALY Physio-pathologie des voies respi-
ratoires.
KEHL Histologie et embryologie.
PAPILLON Radiologie.
JEUNE Clinique des maladies infectieuses.
GONIN Hydrologie thérapeutique, clima-
tologie et écologie sociale.
MONNET Bactériologie.
BANSILLON Physiologie et pathologie obsté-
tricales.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER Physique nucléaire appliquée à la
médecine.
DORCHE Technologie pharmaceutique.

CIER J.-François Physiologie.
BERTOYE Bactériologie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN Parasitologie.
CHATONNET Physiologie.

CIER André Pharmacie chimique et pharmaco-
logie.
PERROT Chimie organique et toxicologie.

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

Médecine

FEROLDI Anatomie pathologique.
CREYSSEL Roger Chimie biologique et médicale.
DURoux Emile Anatomie.
BRETTE René Thérapeutique.
DUMONT Louis Histologie.
THIVOLET Jean Hygiène.
GARIN Jean-Paul Parasitologie.

MORET Robert Physique.
BOUCHET Alain Anatomie.
TOMMASI Michel Anatomie pathologique.
RIFFAT Georges Hygiène.
JOUVET Michel Pathologie expérimentale.
FAVRE-GILLY J. Hématologie.

Pharmacie

ODDOUX Lucien Botanique et cryptogamie.
MALLEIN René Chimie analytique.

GRAS Jean Chimie biologique.
PEYRIN J.-Olivier Physique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

GUINET Paul Médecine générale.
PONT Maurice Médecine générale.
VIGNON G. Médecine générale.
REVOL Louis Médecine générale.
PLAUCHU Marcel Médecine générale.
TRAEGER Jules Médecine générale.
MARION Pierre Chirurgie générale.
MICHAUD Pierre Chirurgie générale.
J. DE BEAUJEU Chirurgie générale.
SAUTOT Jean Chirurgie générale.
GUILLEMIN G. Chirurgie générale.
BURTHIAULT R. Obstétrique.
GIGNOUX Marcel Oto-rhino-laryngologie.
FRANÇOIS René Pédiatrie.
FREIDEL Charles Stomatologie.
DEVIC Michel Médecine générale.
DESPIERRES C. Médecine générale.
DE MOURGUES G. Chirurgie générale.
FRANCHILLON J. Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène Chirurgie générale.
COLOMB Daniel Dermatologie.

COLIN Marcel Médecine légale.
TOLOT François Médecine du travail.
GUYOTAT Jean Neuro-psychiatrie.
SCHOTT Bernard Neuro-psychiatrie.
DUMONT Martial Obstétrique.
BONAMOUR G. Ophtalmologie.
DURAND Louis Urologie.
GARDE A. Médecine générale.
PERRIN André Médecine générale.
LARBRE François Médecine générale.
MORNEX René Médecine générale.
NORMAND Jean Médecine générale.
MARET Gilbert Chirurgie générale.
DESCÔTES J. Chirurgie générale.
CHASSARD J.-L. Electro-radiologie.
ALLÈGRE G. Neuro-chirurgie.
HUGONNIER R. Ophtalmologie.
FAYSSÉ Robert Orthopédie.
GAILLARD Jean Oto-rhino-laryngologie.
KALB J.-Claude Pneumo-ptisiologie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GUICHARD, président ; GUINET, FREIDEL, FEROLDI, assesseurs.

A MES PARENTS

Avec toute mon affection reconnaissante.

A MA FEMME

Avec mon profond amour.

A MON FILS PIERRE

A MON FRÈRE GÉRARD

A MA BELLE-MÈRE

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUICHARD

Professeur d'Anatomie Pathologique

à la Faculté de Médecine de Lyon

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUINET

Il nous a inspiré cette thèse et a fait montre à notre égard d'une grande bienveillance et d'une grande confiance que nous espérons n'avoir pas déçues.

Nous sommes fier, en outre, d'avoir été son externe pendant un semestre et d'avoir pu profiter de son enseignement merveilleux.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FREIDEL

Il a bien voulu juger notre travail. Nous l'en remercions sincèrement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FEROLDI

Sa compétence nous a été d'un précieux secours. Nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR LATARJET

MONSIEUR LE PROFESSEUR PEYCELON

MONSIEUR LE PROFESSEUR WERTHEIMER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LECUIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MANSUY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAGÈZE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GALY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUINET

Nous avons été leur externe.

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive reste relativement rare. Il impose dans l'esprit du clinicien la décision de l'acte opératoire, consistant en l'ablation de la néoformation responsable. Cette ligne de conduite résulte des travaux de ASKANAZY, qui en 1904 mit l'accent sur les rapports entre l'hypersécrétion parathyroïdienne et le syndrome osseux de RECKLINGHAUSEN décrit dès 1891 et aussi de l'ingéniosité de MANDL, qui logiquement en déduisit que l'exérèse de la lésion responsable d'ostéite fibrokystique amènerait la guérison des malades, ce qu'il vérifia en 1925.

Or, longtemps seul l'adénome parathyroïdien fut en cause et pourtant, l'épithélioma parathyroïdien existe, bien que discuté par HERXHEIMER, nié par JAFFE.

Le premier cas fut publié en 1929 par WELLBROCK et WILDER. Mais l'unanimité n'est pas faite sur la nature maligne de la néoformation. Aussi l'observation de SAINTON et MILLOT parue en 1933, semble être pour tous les auteurs indiscutable.

Sans doute, avant 1933, l'épithélioma parathyroïdien avait été affirmé, mais seulement en fonction d'une histologie très incertaine et d'une clinique défectueuse.

D'emblée, il nous faut donc insister sur deux points :

- Tout d'abord, si le cancer parathyroïdien est hyper-sécrétant, le syndrome clinique et biologique d'hyperparathyroïdie doit exister ;
- Ensuite, les critères histologiques qui souvent permettent seuls d'affirmer la malignité, sont très difficiles à établir, comme cela est constaté également pour les néoplasmes intéressant les autres glandes endocrines.

Nous nous efforcerons à travers l'observation recueillie dans le service d'endocrinologie de notre Maître, le Professeur Agrégé GUINET, à travers les publications de la littérature mondiale, de tirer des enseignements suffisants conduisant au diagnostic d'épithélioma parathyroïdien.

OBSERVATION PERSONNELLE

Maladie fibrokystique des maxillaires.

Lésions discrètes généralisées associées - Tumeur cervicale.

Calcémie 125 - Phosphorémie 24 - Calciurie 833.

Intervention = Retour à la normale du bilan calcique.

Examen histologique = Epithélioma Parathyroïdien.

Mme Bou..., 40 ans, était traitée depuis un an par le D^r FREIDEL, stomatologiste, pour une *maladie fibrokystique des maxillaires*; elle fut adressée le 22 septembre 1961 dans le service de notre Maître, le P^r agrégé GUINET.

Les données de l'interrogatoire et de l'examen donnent les éléments suivants :

1. L'expertise clinique permettait de palper une tumeur mobile, située près du pôle supérieur thyroïdien droit, de forme allongée, de consistance dure, de la grosseur d'une noix. Elle n'est pas calcifiée radiologiquement, et n'entraîne aucune déviation trachéale ou œsophagienne sur les clichés. De plus, elle ne paraît pas être d'origine thyroïdienne comme le précise une cartographie après absorption d'iode radioactif. Elle serait connue depuis 5 ans par la malade et 10 séances de radiothérapie cervicale auraient fait diminuer son volume.

2. Le bilan osseux révèle l'existence de quelques douleurs imprécises des genoux. Outre les lésions kystiques des maxillaires responsables d'une saillie de la pommette droite et d'un déplacement des dents, les clichés du squelette montrent :

- une ostéoporose diffuse de la voûte crânienne, contrastant avec un liseré bien calcifié soulignant la circonférence crânienne - une pneumatisation du rocher ;
- au niveau du bassin, la trame osseuse du col fémoral droit présente des plages de raréfaction, que l'on retrouve d'ailleurs de façon moins précise au niveau de l'ilion droit ;
- au niveau du thorax, fracture consolidée de la 8^e côte droite ;
- il existe une légère clarté de l'extrémité inférieure des péronés ;
- le rachis est normal ;

— surtout, décalcification du poignet droit, avec microgéodes sur la tête des 3^e et surtout 4^e métacarpiens.

3. Le bilan de laboratoire indique des perturbations typiques d'une hyperparathyroïdie avec calcémie augmentée à 125 mg, phosphorémie abaissée à 24 mg. La calciurie est à 833 mg par 24 heures.

L'hospitalisation permet, en outre, de découvrir une polyurie isolée à 2 500 ml par 24 heures. La tension artérielle est à 14/9 ; un électrocardiogramme est normal.

Les résultats de différents examens biologiques pratiqués sont :

— Cholestérolémie à 2,45 g.

— N.F. avec 4 700 000 G.R.

7 000 G.B., dont	65 %	polynucléaires.
	21 %	lymphocytes.
	14 %	monocytes.

— Urée : 0,32 g par litre.

L'intervention consiste, le 13 octobre 1961, en une parathyroïdectomie droite simple (D^r SOUSTELLE).

Examen de la pièce opératoire : tumeur ferme, encapsulée, hémorragique, d'aspect encéphaloïde différent de l'adénome habituel et évoquant la malignité.

Résultat de l'examen histopathologique (A.F. 7983, D^r FEROLDI-D^r GUINET).

L'examen des différents fragments pratiqué met en évidence une tumeur de structure endocrine typique, paraissant généralement encapsulée et partiellement nécrosée.

La structure est tantôt lobulée ou alvéolaire, tantôt trabéculaire, tantôt cordonnale ; çà et là s'observent des dispositions acineuses, avec quelquefois une lumière centrale, donnant un aspect pseudo-vésiculaire.

Ces différentes formations sont séparées les unes des autres par des cloisons collagènes grêles, habituellement vasculaires.

Les cellules montrent un aspect assez homogène, les cellules étant toutes du même type, mais on distingue des différences de taille, de forme et de coloration. Les cellules sont tantôt petites, en général au centre des cordons ou dans certains territoires ; elles possèdent alors un protoplasme légèrement grenu, acidophile, à noyaux volumineux, très riches en chromatine poussiéreuse et parfois nucléolés ; ces noyaux sont assez fréquemment irréguliers, mais ne comportent qu'exceptionnellement des mitoses.

Ailleurs, et de façon plus habituelle, les cellules sont plus volumineuses, elles sont arrondies, polyédriques ou palissadiques, en bordure des cordons ; elles possèdent un protoplasme souvent clair avec une

condensation péri-nucléaire, acidophile et grenue ; leur noyau est volumineux et possède une chromatine poussiéreuse assez abondante et un très volumineux nucléole basophile.

De nombreux éléments cellulaires sont nécrotiques avec pycnose, nécrose et homogénéisation du protoplasme ; cette nécrose prend parfois une topographie étendue et de vastes plages sont autolysées et parfois remaniées par la présence de cristaux de cholestérine, d'acide gras et de macrophages. Il existe de nombreux éléments multinucléés de type plasmodial.

La tumeur est enveloppée d'une capsule fibreuse très dense, formée de grosses fibres collagènes, pauvres en cellules, mais parfois pénétrées par des éléments tumoraux qui semblent s'infiltrer au-delà de la lésion, sans qu'il n'ait été vu, nulle part, un envahissement du corps thyroïde ou du tissu cellulaire voisin.

Les vaisseaux sont situés dans les cloisons fibreuses ou de type sinusoïde ; beaucoup contiennent des cellules tumorales isolées ou groupées en petits amas.

En définitive : tumeur parathyroïdienne, de structure compacte, partiellement nécrosée et où l'abondance des cellules atypiques, des embols et l'érosion de la capsule, permettent de conclure au diagnostic d'*épithélioma typique de la parathyroïde*.

Les suites opératoires immédiates ne donnent lieu à aucun incident. La calcémie chute à 94 mg le lendemain de l'opération. Il n'y a aucun symptôme clinique de téτανie, mais l'électromyogramme permet de noter la présence de très nombreux polyplets à la levée du garrot. La malade quitte le service le 3 novembre 1961.

Le 6 mars 1962, M^{me} Bou... est revue — 5 mois après l'intervention.

— Du point de vue clinique, la tuméfaction de la pommette droite persiste. Les douleurs ont disparu ; il n'y a ni Chvostek, ni Trousseau.

— L'équilibre phosphocalcique est normalisé. La calcémie est à 97 mg, avec calciurie à 304 mg par 24 heures ; la phosphorémie est à 34 mg.

Mais sur deux électromyogrammes successifs, présence de polyplets.

Du point de vue radiologique, on note une certaine recalcification de la tête du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus gauche, de la fracture de côte. Le crâne a le même aspect poreux. L'on met en évidence d'importantes lésions fibrokystiques de l'extrémité inférieure du fémur gauche.

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

OBSERVATION DE WILDER ET WELLBROCK (1929)

Cette observation présente un intérêt, car elle fut considérée longtemps comme le premier cas de tumeur parathyroïdienne maligne.

En 1925, cette jeune femme, âgée de 32 ans, était hospitalisée pour des douleurs généralisées et des troubles de la marche. L'examen révélait une absence presque totale des dents. La malade signale que cet état existe depuis 3 ans ; de plus, 2 ans plus tôt, une petite masse avait été découverte dans la région thyroïdienne droite ; une tuméfaction osseuse du maxillaire supérieur fut excisée alors et considérée comme un myélosarcome.

La condition de la malade s'aggrave avec fatigue excessive. Un examen radiologique indique l'importance de la décalcification généralisée. Des dosages biologiques révèlent une calcémie à 114 mg et une phosphorémie à 14 mmg.

Malgré une amélioration transitoire par le traitement (vitamines D et ultra-violets), en novembre 1928, les douleurs étaient encore très accusées, surtout au niveau du genou droit où existait une plage kystique de l'extrémité inférieure du fémur. Une biopsie à ce niveau révéla qu'il s'agissait d'une tumeur à cellules géantes. Ce n'est qu'à cette époque que l'attention fut attirée sur la possibilité d'hyperparathyroïdie en rapport avec un adénome parathyroïdien, ainsi qu'en faisaient foi les observations récentes de BARR, BULGER et DIXON.

En conséquence, la malade fut opérée, soit 6 ans après le début apparent de sa maladie. Une hémithyroïdectomie droite fut pratiquée ; l'amélioration post-opératoire fut immédiate.

La tumeur de structure parathyroïdienne enlevée pesait 40 g. La malignité était affirmée par WELLBROCK, d'après le polymorphisme cellulaire, les nombreuses mitoses, l'invasion de la capsule.

Deux restrictions sont à apporter à cette observation. Tout d'abord, NORRIS signale que la survie de la malade fut de 11 ans après l'exérèse et l'autopsie effectuée alors mit en évidence un cancer de l'œsophage, mais ne trouva absolument aucune récurrence, ou, encore mieux, tumeur parathyroïdienne.

Ensuite CASTLEMAN affirme, du point de vue histologique, que la tumeur est un adénome de type glandulaire et kystique.

OBSERVATION DE SAINTON ET MILLOT (1933)

Ce malade de 35 ans fut admis à l'hôpital, car il présentait une tuméfaction du maxillaire supérieur existant depuis 20 ans, mais entraînant depuis peu une légère gêne respiratoire.

L'examen révèle de multiples déformations morphologiques. Le sujet est petit, a une tête volumineuse, un thorax étroit : les membres sont grêles et mal formés ; la denture est mauvaise ; il existe une scoliose dorso-lombaire.

Radiologiquement, des lésions osseuses importantes témoignent également de l'ancienneté de l'affection :

- Les os du crâne sont épaissis, avec aspect cotonneux de la voûte, le maxillaire supérieur est très décalcifié ; il existe des lésions lacunaires pseudo-kystiques de l'extrémité inférieure de l'humérus, des images cavitaires de l'extrémité inférieure du radius ; le bassin est aussi décalcifié ; fémurs et tibias sont incurvés.

La calcémie est à 137 mg.

Une première intervention consiste en l'ablation d'une tumeur parathyroïdienne inférieure gauche diagnostiquée, histologiquement, comme un adénome éosinophile. L'on ne constate, dans les suites opératoires, aucune modification des lésions osseuses et du taux de la calcémie qui se maintient autour de 150 mg.

27 mois après la première intervention, une seconde opération doit sculpter dans le lobe thyroïdien gauche un nodule induré, très adhérent afin de permettre son excision.

L'examen histologique découvre alors :

- d'une part, un fragment ayant conservé la structure d'un adénome parathyroïdien éosinophile ;
- d'autre part, un aspect nettement différent avec disposition plus ou moins trabéculaire, cellules anormales avec nombreuses mitoses et monstruosité nucléaires. Cet aspect évoque la malignité ; les auteurs concluent qu'ils sont en présence d'un adénome parathyroïdien éosinophile, en pleine dégénérescence maligne.

OBSERVATION DE SNELL (1936)

Cet homme de 47 ans entra à la Clinique Mayo en décembre 1935, car il présentait un amaigrissement, de l'asthénie et des douleurs au niveau des jambes avec marche difficile.

L'interrogatoire apprenait des antécédents de lithiase rénale, ayant nécessité une néphrectomie droite 4 ans plus tôt. L'examen permettait la palpation d'une masse sus-sternale droite, déplaçant la trachée vers la gauche. Il existait également une polyurie avec albuminurie très discrète. La fonction rénale était diminuée. L'examen radiologique montrait la décalcification et de multiples fractures de côtes. Biochimiquement, la *calcémie* était à 149 mg, la *phosphorémie* à 26 mg, le taux des *phosphates alcalines* à 24 U.B.

L'intervention enlevait un « adénome » au pôle inférieur droit du corps thyroïde. L'histologie concluait : carcinome sans précision.

Les suites post-opératoires furent bonnes et, 7 mois après l'opération, il n'y avait pas de récidives.

Ce cas est nié par les auteurs : NORRIS, STEPHENSON, COPE et BLACK.

ALEXANDER a détaillé l'histologie : noyaux géants et irréguliers - mitoses.

OBSERVATION DE PETERSMA (1937)

Ce cas est rapporté de façon brève, car des renseignements suffisants n'ont pu être obtenus.

Il s'agit d'un malade de 31 ans, qui présentait une ostéite fibrokystique généralisée et une tumeur était palpable au niveau de la région cervicale droite.

L'ablation de cette masse, de la grosseur d'une châtaigne, était rendue difficile par suite de ses adhérences au corps thyroïde et à la jugulaire interne.

L'examen histologique affirmait la malignité, car des éléments tumoraux envahissaient les vaisseaux et notamment la paroi d'une veinule. De plus, la capsule tumorale était effondrée par endroits.

Un an après l'intervention, le malade ne présente ni récidive, ni métastase évidente.

Parmi les auteurs qui ont étudié la pathologie parathyroïdienne, NORRIS, STEPHENSON et COPE affirment isolément la malignité, alors que BLACK B. K. la conteste.

OBSERVATION DE BARBET (1939)

Dans sa thèse, BARBET rapporte le cas d'une malade de 38 ans.

L'histoire clinique débutait en avril 1935, par une lombo-sciatique droite, faisant porter le diagnostic de mal de Pott.

En 1936, la malade fut à nouveau hospitalisée pour des douleurs des membres inférieurs et un examen radiologique révéla une décalcification du bassin, du tibia droit et du fémur droit sur lequel existaient des géodes et des kystes. L'ostéose parathyroïdienne était confirmée par l'élévation de la *calcémie* à 112 mg. Une tumeur régulière arrondie, de la taille d'une petite noisette, apparaissait bientôt au niveau du lobe gauche de la thyroïde.

L'ablation de cette masse était suivie d'une amélioration transitoire.

4 mois plus tard, en effet, en mai 1936, un autre nodule était palpable sous la cicatrice. L'ablation difficile, par suite des adhérences, entraînait une tétanie nécessitant une calcithérapie.

En novembre 1936, des troubles digestifs et des vomissements compliquent le tableau clinique ; une polyurie se constitue. La *calcémie* est très haute, égale à 188 mg.

La malade décède en juin 1937. L'autopsie révéla une lithiase rénale droite avec néphrite ascendante. L'histologie d'une tumeur cervicale encapsulée permettait à BARBET d'affirmer l'épithélioma parathyroïdien en fonction d'une disposition trabéculaire, de nombreuses embolies veineuses et lymphatiques, de quelques rares mitoses.

OBSERVATION DE MEYER, ROSI ET RAGINS (1939-1943)

C'est le premier cas irréfutable d'épithélioma parathyroïdien sécrétant et métastatique.

Il s'agissait d'un Grec de 56 ans, dont la maladie débutait en avril 1937 par un amaigrissement de 18 kilos et par une tuméfaction douloureuse de la partie proximale du médius droit.

L'hospitalisation en octobre 1937 permettait de constater :

- la baisse de l'état général chez ce malade souffrant ;
- l'existence d'une tumeur ferme, mobile, au-dessus de l'articulation sterno-claviculaire droite, de la grosseur d'une noix.

Les radiographies pratiquées prouvaient l'ostéite fibro-kystique diffuse et une lithiase rénale.

L'hypercalcémie était à 159 mg, la phosphorémie subnormale à 35 mg, les phosphatases alcalines élevées à 22 U.B.

Le 28 octobre, une tumeur parathyroïdienne droite était enlevée, et l'examen microscopique concluait au carcinome, car, outre l'absence d'uniformité cellulaire, il existait des noyaux irréguliers, de nombreuses mitoses, et un envahissement intravasculaire.

L'amélioration post-opératoire ne fut qu'éphémère.

En mars 1938, 5 mois après l'intervention, les douleurs reviennent ; la tuméfaction du médius droit amputé s'avère être à l'histologie une tumeur osseuse bénigne à cellules géantes.

A la même époque, un nodule dur est fixé au paquet jugulo-carotidien droit, la calcémie est à 130 mg. La radiothérapie ne remporte qu'un succès passager.

En octobre 1939, c'est-à-dire 2 ans après l'intervention, la situation est évolutive avec déformation thoracique, fractures successives de l'humérus gauche, du tibia et du péroné gauches, et enfin du fémur gauche. L'état général continue à décliner. Le malade décède le 24 décembre 1940, ayant donc présenté une survie post-opératoire de 38 mois.

- L'autopsie constatait, d'une part, les fractures multiples, la lithiase rénale avec pyonéphrose ;
- D'autre part, des métastases d'origine parathyroïdienne intéressant les poumons, les lymphatiques satellites de la jugulaire droite, et le rein droit.

OBSERVATION DE GENTILE, SKINNER ET ASHBURN (1941)

Ce mécanicien de 38 ans entra à l'hôpital le 16 octobre 1936, avec des fractures multiples occasionnées par une chute d'une hauteur assez faible.

L'interrogatoire apprenait que, depuis plusieurs années, le malade était polyurique. De plus, 18 mois avant l'accident, il avait souffert de douleurs pseudo-rhumatismales et depuis l'état général avait décliné avec asthénie, amaigrissement de 9 kilos.

A l'examen, la denture était mauvaise. Petite hypertension artérielle 17/10. Tachycardie. Trace d'albuminurie.

Les radios montraient le siège des fractures au niveau du col chirurgical de l'humérus gauche, des diaphyses fémorales ; et l'ensemble du squelette était intensément décalcifié. Ceci, joint à la découverte récente d'une petite tumeur cervicale dure et à la constatation d'une

calcémie élevée à 147 mg faisait porter le diagnostic d'ostéose parathyroïdienne.

Le 16 novembre 1936, l'exploration du cou permettait l'exérèse d'une néoformation en partie calcifiée, très adhérente au lobe thyroïdien gauche. L'examen microscopique en affirmait l'origine parathyroïdienne et laissait suspecter la malignité en fonction de la présence de quelques mitoses, de l'invasion d'une paroi veineuse par un bourgeon néoplasique.

3 mois après l'opération, récidive avec hypercalcémie : une seconde intervention permit l'ablation d'un envahissement lymphatique métastatique du côté gauche du cou. La nature maligne de la première tumeur était ainsi pratiquement affirmée et l'histologie la confirmait grâce à la disposition trabéculaire du tissu parathyroïdien néoformé, aux noyaux hyperchromatiques avec un ou plusieurs nucléoles, aux mitoses.

L'amélioration de la condition du malade fut alors spectaculaire avec consolidation des fractures et normalisation de la calcémie.

4 ans après la seconde intervention, le malade n'accusait aucun trouble.

OBSERVATION DE GUTMAN (1943)

Il s'agit d'un homme de 56 ans, présentant un nodule cervical palpable et des signes d'hyperparathyroïdie.

A l'intervention, tumeur adhérente au corps thyroïde en partie envahi ; et, histologiquement, invasion vasculaire. Une récidive survient 2 ans 3 mois après la première opération.

COPE, BISSI affirment la malignité ; NORRIS la conteste.

OBSERVATION DE GOYER ET CADY (1947)

Chez cet homme de 53 ans au moment de son hospitalisation en 1946, la chronologie des symptômes est la suivante :

— en 1939, apparition de douleurs dans les jambes, puis, en janvier 1941, fracture du col du fémur à la suite d'une chute et l'on relève alors une importante ostéo-malacie ;

— en juillet 1941, fracture de l'humérus gauche à la suite d'un faux mouvement ; et en août 1941, des clichés du bassin décèlent une fracture du fémur droit passée inaperçue et consolidée. Chez ce

malade, à l'état général médiocre, éthylique, polyurique, un traitement comportant calcium, stéroïdes et « paratyrone Byla » est institué, ce qui amène une amélioration.

En janvier 1946, à l'entrée à l'hôpital, ce malade émacié présente une faiblesse musculaire considérable. Les douleurs persistent. Les radiographies semblent mettre en évidence l'ostéite de Recklinghausen : il existe en effet une décalcification accentuée avec présence de volumineux kystes osseux ; le bassin a un aspect moucheté ; le crâne a un aspect ouaté et une géode se trouve au-dessus des sinus frontaux.

Le laboratoire confirme l'hyperparathyroïdie avec une *calcémie* à 152 mg ; la *calciurie* est à 606 mg par 24 heures. Les phosphatases alcalines sont élevées à 59,8 U.B.

Fin décembre 1946, en fonction de l'histoire clinique (aucune tumeur n'est perceptible dans la région cervicale), en fonction des radiographies et du laboratoire, la maladie de Recklinghausen ne fait aucun doute.

Le 6 janvier 1947, une néoformation parathyroïdienne gauche très dure, adhérente au corps thyroïde, est enlevée, et ce geste opératoire nécessite le sacrifice du récurrent gauche. DELARUE affirme l'épithélioma parathyroïdien par suite de la disposition trabéculaire ; des noyaux cellulaires monstrueux et des mitoses visibles histologiquement.

De plus, DELARUE constate l'ostéose parathyroïdienne typique de Von Recklinghausen d'après une biopsie osseuse.

4 mois après l'intervention, l'amélioration persiste du point de vue clinique avec, radiologiquement, recalcification du squelette.

OBSERVATION DE FRETHERM ET LANGE (1948)

Cet homme, âgé de 40 ans, fut en bonne santé jusqu'à l'automne 1943. Il accusa alors des arthralgies considérées comme « rhumatismales », et traitées par des injections d'or.

En juillet 1946, l'état général déclina en même temps que la scène clinique s'enrichissait d'une fatigue et d'une dyspnée d'apparence progressive.

Le malade entra à l'hôpital le 31 octobre 1946. Les douleurs étaient importantes. L'examen retrouvait une turgescence des jugulaires et l'on palpa, dans la région cervicale droite, une tumeur, grosse comme une noix, adhérente, suggérant une masse néoplasique.

Un examen radiographique affirmait la néphrocalcinose, ce qui rendait compte de l'azotémie élevée. L'hyperparathyroïdie suspectée était

confirmée par la décalcification généralisée du squelette du point de vue radiologique et, biologiquement, par la *calcémie élevée* à 148 mg, la *phosphorémie* à 27 mg, les *phosphatases alcalines* à 13,6 U.B.

Le malade subissait, le 28 novembre, une hémithyroïdectomie droite. L'exérèse difficile nécessita la section du récurrent : la tumeur, en effet, infiltrait les muscles du cou, l'aponévrose cervicale profonde, et la capsule du corps thyroïde.

L'examen histologique de cette tumeur irrégulière permettait de dire « Cancer parathyroïdien peu différencié », mais les auteurs n'ajoutent aucun commentaire et accompagnent leur publication de reproductions photographiques.

15 mois après l'intervention, le malade allait bien, sauf du point de vue rénal, et la néphrocalcinose était rendue responsable d'une hypertension débutante.

OBSERVATION DE DUCUING (1948)

Cette malade de 59 ans, sans antécédents, présenta d'abord, 5 ans avant l'hospitalisation, une sensation de pesanteur des membres inférieurs ; 2 ans plus tard, une déformation très progressive des membres inférieurs rendit la marche presque impossible.

A l'examen, les auteurs notent une asthénie marquée, un amaigrissement, des douleurs, surtout aux hanches, des jambes déformées « en parenthèses ». La palpation de la région cervicale découvre une petite tumeur indolore dure, mobile, dans la région sous-hyoïdienne latérale gauche.

L'examen radiographique montre une décalcification diffuse, parfois pseudo-kystique du squelette. Les corticales des os longs sont amincies. Le crâne et le bassin ont un aspect pagétoïde. En outre, il existe une arthrose des deux hanches.

Le laboratoire souligne la *calcémie* à 180 mg. Les *phosphatases alcalines* sont à 10,7 U.B.

Devant ce tableau de Von Recklinghausen, l'intervention est décidée.

L'hémithyroïdectomie gauche enlève 2 tumeurs adhérent au lobe thyroïdien.

L'anatomie-pathologie affirme la nature maligne de ces tumeurs parathyroïdiennes d'après les cellules irrégulières infiltrant le tissu conjonctif.

OBSERVATION DE OBER ET MEILMANN (1948)

Cité par NORRIS en 1948, ce cas concerne un homme de 50 ans qui commença à se plaindre de douleurs dans les deux genoux.

L'examen radiologique révéla des lésions destructives et kystiques, intéressant plusieurs os. La calcémie, élevée à 170 mg, la phosphorémie abaissée à 22 mg confirmaient l'idée d'une ostéose parathyroïdienne. En conséquence, une exploration cervicale permettait l'exérèse d'une tumeur gauche avec le diagnostic d'adénome parathyroïdien. L'amélioration post-opératoire fut immédiate.

La tumeur récidiva malgré tout, ce qui obligea à réintervenir 12 mois, puis 16 mois plus tard ; la calcémie tombait alors à 77 mg.

L'examen histologique, très important, révélait des différences entre la tumeur primitive et les lésions récidivantes : la structure microscopique en effet était celle d'un adénome au départ, mais sur les coupes ultérieures, le carcinome était affirmé en fonction de l'existence de lobules glandulaires irréguliers, de noyaux différant en taille, d'un envahissement vasculaire par des cordons épithéliaux et, enfin, d'une invasion des fibres musculaires striées - pas de mitoses.

OBSERVATION DU MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL CAS 34491 (1948)

Cette observation complexe est rapportée par COPE et a bénéficié de l'étude de CASTLEMAN et MALLORY pour l'histologie.

Cette femme fut admise en 1947 à l'hôpital pour des fractures multiples survenues inopinément. La chronologie de l'histoire clinique a pu être ainsi établie :

6 ans avant son hospitalisation, à l'âge de 35 ans, la malade avait présenté des vomissements paroxystiques mis sur le compte d'une lithiase vésiculaire, opérée 3 ans plus tard (cholécystectomie).

A 38 ans, la malade accuse des douleurs diffuses et une fatigabilité excessive, des algies précordiales et des palpitations, une dyspnée. En outre, survient une fracture spontanée du tibia droit. On pose alors le diagnostic d'hyperparathyroïdisme et une exploration cervicale entraîne l'exérèse d'une tumeur droite considérée comme un adénome parathyroïdien. La malade est très améliorée pendant un an ; puis, des modifications radiographiques apparaissent (formations kystiques au niveau des os).

Une nouvelle exploration du cou enlève 2 nodules et le lobe thy-

roïdien droit : et l'on conclut au diagnostic histologique de « thyroïdite chronique ».

2 mois plus tard, nouvelle intervention négative : mais une biopsie cervicale pratiquée à gauche suspecte l'épithélioma : « hyperplasie épithéliale ». La malade se fracture alors spontanément le fémur droit : le médiastin est exploré et l'épithélioma est encore suspecté.

C'est alors que la malade est adressée à l'hôpital. En fonction des renseignements recueillis, l'on porte le diagnostic de cancer parathyroïdien et l'on explore le côté gauche du cou, ce qui n'avait jamais été fait jusqu'alors : un groupe d'adénopathies cancéreuses est trouvé juste au-dessus du canal thoracique. Dans un second temps, on explore le côté droit où l'on découvre une volumineuse adénopathie. Une troisième opération intéressant le médiastin décelait un petit ganglion néoplasique.

Mais, à la suite de toutes ces interventions, la calcémie reste élevée. Les clichés pulmonaires étant normaux, l'on pense à des métastases fonctionnelles hépatiques. La condition de la malade devient précaire et la mort survient bientôt.

L'autopsie ne découvrit rien dans le foie et les poumons ; mais, par contre, une dissection très soigneuse du cou retrouva du tissu carcinomateux parathyroïdien en trois endroits.

OBSERVATION DE KILGORE ET TAYLOR (1948)

Cette observation, citée par NORRIS, fut décrite séparément par DORGELOH, en 1948, puis reprise et complétée en 1951 par BLACK B. M. et HAYNES.

Cette malade de 49 ans, en 1943, présenta alors pour la première fois des douleurs articulaires « pseudo-rhumatismales ». Durant les deux années suivantes, les douleurs augmentèrent : successivement un amaigrissement de 11 kilos, de la lassitude, de l'anorexie et des vomissements venaient meubler l'histoire clinique.

En décembre 1945, au moment de l'hospitalisation, les radiographies montraient :

- d'une part, une décalcification généralisée nette au niveau des côtes (où une fracture était décelée), du crâne, des vertèbres, et des os longs ;
- d'autre part, confirmation d'une lithiase rénale bilatérale qui existerait depuis 18 ans.

La calcémie était à 135 mg, le phosphore à 50 mg, les phosphatases alcalines à 17,8 U.B.

L'ostéose parathyroïdienne évidente était encore assurée par une biopsie costale qui répondait : tumeur à cellules géantes.

L'intervention décidée était orientée sur le côté droit du cou où l'on palpa une masse dans la région thyroïdienne.

A l'opération, le 31 décembre 1945, 2 tumeurs étaient trouvées ; l'une, la plus grosse, siégeait dans le lobe droit du corps thyroïde, l'autre, était située un peu au-dessous du pôle thyroïdien inférieur droit. L'exérèse complète pratiquée par DORGELON n'offrait pas de grandes difficultés.

La tumeur, dont les extraits élevaient la calcémie des rats, était d'origine parathyroïdienne ; l'histologie en affirma la nature maligne, en fonction de l'hyperchromatisme, des noyaux volumineux, de quelques mitoses, de l'invasion du tissu thyroïdien et de la lumière de quelques veinules.

L'amélioration post-opératoire dura un peu plus d'un an.

En avril 1947, les radiographies montraient toujours une ostéite fibrokystique. La *calcémie* était à 118 mg, la *phosphorémie* à 38 mg, la *phosphatasémie* à 13,8 U.B.

Une nouvelle opération découvrit du tissu cancéreux infiltrant, et 3 adénopathies jugulaires profondes métastatiques. L'histologie affirmait le carcinome.

La malade fut améliorée jusqu'en septembre 1949 où des douleurs réapparurent, de même qu'une toux rebelle, ce qui fit décider une exploration chirurgicale du médiastin, d'ailleurs négative.

En novembre 1950, la lassitude est extrême ; une masse est adhérente à la cicatrice droite d'incision cervicale. La calcémie reste élevée à 150 mg. Des clichés découvrent 2 masses métastatiques dans le poumon droit.

La malade mourut le 30 novembre 1950. L'autopsie ne fut pas pratiquée.

OBSERVATION DE YOUNG ET EMERSON (1949)

L'histoire Clinique de cette malade, âgée de 59 ans en avril 1946, s'étale sur plusieurs années et peut être résumée ainsi :

- C'est en 1926, à l'âge de 39 ans, que débute apparemment la maladie actuelle. La malade ressent alors des douleurs diffuses ; elle se plaint d'un tassement corporel et une scoliose est évidente. Des radiographies révèlent d'ailleurs un effondrement de plusieurs vertèbres dorsales. La calcémie est à 150 mg. L'hyperparathyroïdie

est affirmée, mais la malade refuse alors l'hospitalisation : elle est traitée par le calcium et l'huile de foie de morue.

— En mai 1940, à 53 ans, des nausées et vomissements importants compliquent la scène clinique. Un syndrome polyurie-polydypsie et un amaigrissement se constituent progressivement.

La malade est hospitalisée le 1^{er} octobre 1940 dans un état de déshydratation assez marqué. Une masse dure est palpée au niveau du pôle inférieur gauche du corps thyroïde.

Les radiographies du squelette affirment l'ostéoporose extrême généralisée. Une pyélonéphrite chronique bilatérale est diagnostiquée en outre, mais ne complique pas une lithiase. Il existe une très discrète élévation de l'azotémie (0,61 g) et une albuminurie.

Le laboratoire confirme l'hyperparathyroïdie avec une *calcémie* à 224 mg. La *phosphorémie* est à 34 mg, les *phosphatases alcalines* à 10,6 U.B.

Sous anesthésie locale, une hémithyroïdectomie gauche permet l'exérèse de 2 masses adhérent à l'œsophage. L'opération difficile oblige à sacrifier le récurrent. L'examen macroscopique de la tumeur révèle un poids de 5,8 g, la présence de plusieurs kystes, dont l'un a une capsule fibreuse épaisse et une cavité avec des formations capillaires. Microscopiquement, aspect lobulé avec envahissement de la capsule, des vaisseaux sanguins et lymphatiques par les cellules tumorales ; mais il n'y a pas de mitose.

L'amélioration post-opératoire dura 3 ans, puis la fatigue, des douleurs osseuses réapparurent. En 1945, fracture de l'humérus droit : la *calcémie* était à 168 mg.

La malade ne fut hospitalisée à nouveau qu'en avril 1946, pour des vomissements existant depuis 9 mois et ayant entraîné une déshydratation importante. Aucune masse cervicale n'était perçue. Radiographiquement, l'ostéose parathyroïdienne était plus prononcée qu'en 1940. Biologiquement, la *calcémie* était à 138 mg avec une *calciurie* à 382 mg par 24 heures. En outre, albuminurie.

Malgré une rééquilibration hydrominérale en vue d'une nouvelle intervention, l'état de la malade ne s'améliorait pas et la mort survint après un épisode de torpeur et une élévation de la *calcémie*.

L'autopsie révéla des lésions osseuses typiques de maladie de Recklinghausen. Des calcifications extensives siégeaient dans les artères, les muscles, l'utérus. Une calcification de 150 g. était trouvée dans le crâne poplité gauche. Les dépôts calciques intéressaient peu les reins.

La dissection du cou découvrait une masse ferme de tissu tumoral située au niveau du sternocléido-mastoïdien gauche, très adhérente au larynx, infiltrant l'œsophage. L'examen histologique ne montrait pas de figure mitotique.

OBSERVATION DE WESSELOW ET DE WARDENER (1949)

Au moment de son hospitalisation, en décembre 1942, cette malade accusait des douleurs des jambes, une soif et une polyurie importantes remontant à 4 ans ; de plus, une asthénie, une tendance à la cyphose avec des algies constituées progressivement en un an. A l'examen, la malade présentait un bon état général. Une tumeur était perçue au pôle inférieur gauche du corps thyroïde et quelques nodules s'étagaient le long du muscle sternocléido-mastoïdien. La décalcification généralisée du squelette sur les radiographies, l'hypercalcémie à 160 mg, l'hyperphosphatasémie à 42 U.B., faisaient porter le diagnostic de Recklinghausen.

La néoformation cervicale gauche était enlevée en janvier 1943, mais était rompue malencontreusement dans la plaie opératoire. L'examen histologique pratiqué ne montrait pas de signes évidents de malignité.

L'amélioration post-opératoire fut rapide et spectaculaire, avec guérison clinique en 2 mois.

Le 27 novembre 1944, la malade fut réhospitalisée par suite d'une réapparition soudaine de polydypsie-polyurie, des douleurs des membres ; en outre, vomissements répétés.

Des nodules étaient perçus au niveau de la cicatrice cervicale ; la radiographie découvrait des géodes du pelvis et du col fémoral droit, ainsi qu'une lithiase rénale droite. Un E.C.G. indiquait en D2-D3 une dénivellation du segment RT. *Calcémie* = 203 mg.

L'ablation des nodules fermes infiltrant les muscles prétrachéaux, histologiquement identiques à la néoformation primitive, amenait une amélioration partielle.

Le 22 mai 1945, nouvelle admission à l'hôpital. La malade a présenté des précordialgies ; la cyphose s'accentue. *Calcémie* = 180 mg.

L'exérèse d'une masse perceptible sur le côté droit du cou et confirmée histologiquement bénigne, est suivie d'une amélioration qu'entretiennent des séances de radiothérapie.

Le 6 juin 1946, la malade présente un épisode identique à celui de 1944. Elle est hospitalisée en conséquence. 2 petites masses sont perçues sur la côté gauche du cou.

La radiographie montre toujours une décalcification diffuse, la calcémie est à 162 mg.

Une nouvelle séance de radiothérapie va permettre à la malade de mener une vie subnormale pendant 2 ans malgré un taux de calcium sanguin élevé.

Le 26 juin 1948, cinquième hospitalisation avec les mêmes symptômes qu'en 1944 et 1946 mais, en outre, l'on note un important souffle apexien perçu dans le 1^{er} espace intercostal gauche et un rythme à 4 temps entendu dans toute l'aire cardiaque. L'E.C.G. montre une discrète prépondérance gauche.

La calcémie est à 230 mg.

Dans un premier temps, une petite tuméfaction palpable à l'extrémité interne de la clavicule droite est enlevée sans succès. Une exploration très poussée du cou est alors tentée et aboutit à l'ablation d'une large coulée de tissu fibreux péri-tumoral s'étendant du cartilage cricoïde à la crosse aortique avec refoulement de la trachée vers la droite. Par suite des adhérences, cette exérèse est incomplète.

L'histologie ne permet pas d'affirmer la malignité ; et c'est surtout en fonction de l'aspect macroscopique que les auteurs sont convaincus de la malignité de cette néoformation à évolution lente.

L'amélioration post-opératoire est évidente, mais il existe une paralysie récurrentielle gauche et le rythme à 4 temps persiste.

3 remarques doivent accompagner cette observation, :

- Tout d'abord, ce cas présente une évidence de malignité par suite des récides locales que ne peuvent expliquer, d'après les auteurs, ni l'existence de tissu parathyroïdien aberrant, ni la rupture de la tumeur primitive au cours de la première intervention.
- Ensuite, il faut signaler la remarquable tolérance de l'hypercalcémie. En effet, à la cinquième hospitalisation, la malade avait encore une calcémie égale à celle qui motiva la première admission 6 ans auparavant, et sa condition n'était pas plus mauvaise.
- Enfin, la radiothérapie locale aurait amélioré la malade.

OBSERVATION DE DE GENNES ET BRICAIRE (1949)

Cette observation fut à la base de la thèse de **POUJOL**, sur le cancer de la parathyroïde.

Chez un homme de 38 ans, 8 mois après un ulcère duodénal traité par gastrectomie, on assiste à l'évolution subaiguë rapidement alarmante en 7 mois, d'un syndrome clinique comportant : une grande asthénie avec un amaigrissement sans relation avec l'affection digestive antérieure ; une constipation ; une soif vive avec polyurie ; des douleurs des membres ; une chute des dents.

Chez ce sujet cachectique, pesant 45 kilos pour 1,84 m, une masse cervicale gauche est visible et palpable, de la grosseur d'un marron d'Inde, sans adénopathie satellite.

La constatation radiographique d'une ostéoporose nette, diffuse, mais pauvrement géodique, avec aspect microponctué du crâne, fracture spontanée de 4 côtes, oriente encore vers l'hyperparathyroïdie.

La calcémie est subnormale à 102 mg ; mais s'accompagne d'un diabète calcique considérable à 1 693 mg par 24 heures. La phosphorémie est à 8 mg ; la phosphatasémie à 14,2 U.B.

L'exérèse chirurgicale de la tumeur cervicale confirme le diagnostic d'hyperparathyroïdie par son efficacité remarquable sur le syndrome clinique et biologique. L'examen histologique de la pièce opératoire affirme la nature maligne de la lésion parathyroïdienne qui infiltre le tissu thyroïdien ; on note, en outre, l'effondrement de la capsule, les embolies épithéliales intravasculaires, la rareté des mitoses.

Le sujet qui avait repris 33 kilos 7 mois après l'acte chirurgical présentait, au moment de la publication, c'est-à-dire 1 an après l'intervention, une récurrence d'hyperparathyroïdie ; et un ganglion rétro-maxillaire petit et très dur était perçu du côté de la cicatrice opératoire.

OBSERVATION DE STEPHENSON (1950)

Cet homme de 57 ans fut hospitalisé le 8 février 1945, à la suite d'une chute.

Plusieurs années auparavant, il avait eu une fracture du bassin dont il ne s'était jamais complètement remis.

L'examen de cet homme en mauvais état général permet la palpation d'une petite masse cervicale gauche.

Les radiographies objectivent une fracture de la diaphyse fémorale gauche, une fracture du col fémoral droit et aussi une fracture ancienne du tibia droit. En outre, l'on note une décalcification diffuse avec corticales amincies. La constatation d'une hypercalcémie confirme l'ostéose parathyroïdienne. Le 30 mars 1945, 2 nodules parathyroïdiens étaient enlevés à gauche et l'histologiste concluait à leur nature bénigne.

Malgré une fracture du fémur droit survenue le jour de l'opération, les suites post-opératoires furent bonnes et le malade quittait l'hôpital le 2 septembre 1945 apparemment guéri.

Le 10 mars 1947, seconde admission pour des douleurs, de l'asthénie et un amaigrissement de 18 kilos.

Chez ce malade émacié, à la voix cassée, une masse indurée était sentie au niveau de la cicatrice opératoire.

L'ostéite fibro-kystique était retrouvée radiologiquement : de plus, des calcifications de l'aorte et des vaisseaux ilio-fémoraux étaient nettement visibles. Enfin, un calcul dans le rein droit. La calcémie restait élevée.

Le 31 mars 1947, les nodules gauches, qui envahissaient les muscles du cou contigus et le corps thyroïde, étaient enlevés, mais aucun caractère histologique de malignité ne pouvait être retenu. Le malade décédait le 23 avril, et l'autopsie découvrait qu'un abcès périnéphrétique gauche était responsable des métastases septiques ayant intéressé les méninges, l'endocarde. On notait en outre une athérosclérose généralisée et une pancréatite chronique.

OBSERVATION DE M^{me} BERTRAND-FONTAINE ET MOULONGUET (1950)

En 1935, cette malade de 45 ans présenta successivement un syndrome polyurie-polydypsie, anorexie, amaigrissement et constipation ; enfin, des difficultés à la marche, mais aucun signe osseux.

2 ans plus tard, une tumeur à myéloplaxes du maxillaire supérieur apparaît. Des radiographies systématiques du squelette sont peu convaincantes, ne montrant qu'un aspect pagétoïde de la voûte crânienne, des zones de décalcification, surtout au niveau du tibia et de l'omoplate droite.

La calciurie est à 1 172 mg par 24 heures.

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie est retenu ; aussi l'exérèse d'une tumeur droite très nettement palpable au cou est-elle décidée. L'histologie conclut : adénome parathyroïdien.

Pendant un an la malade va bien, puis les symptômes récidivent exactement dans l'ordre initial avec, en outre, douleurs osseuses.

Une tumeur cervicale droite, de la grosseur d'une amande est perceptible.

Les lésions osseuses radiologiques ont peu évolué, mais l'extrémité supérieure du tibia droit est remaniée et la partie moyenne du péroné droit est souflée.

La calcémie est élevée.

L'exérèse de la tumeur droite adhérente est pratiquée le 19 jan-

vier 1940. On note une amélioration post-opératoire avec tendance à la tétanie.

Histologiquement, l'aspect est différent d'un adénome parathyroïdien ; la malignité est affirmée sur la présence de mitoses.

3 mois plus tard, hémithyroïdectomie droite ; l'on constate alors la présence de ganglions lymphatiques suspects, et la masse parathyroïdienne se prolonge dans le médiastin. Il n'y a pas d'amélioration post-opératoire. L'état général décline et l'éclatement de la corticale au niveau d'une géode provoque une fracture spontanée du tibia droit. En octobre 1940, un nodule pulmonaire gauche métastatique existe radiologiquement. Une tentative de radiothérapie sur la cicatrice cervicale échoue.

En octobre 1941, fracture spontanée du fémur droit. *La calcémie est à 147 mg.* 6 ans après le début de la maladie, le malade décède dans un état cachectique.

L'autopsie révèle la nature adénomateuse de la métastase pulmonaire très bien circonscrite.

OBSERVATION DE BLACK B.K. ET ACKERMAN (1950)

Cette malade de 50 ans est hospitalisée en mai 1947 pour des lombalgies. Un examen radiographique de la colonne vertébrale et du crâne montrait une ostéoporose importante.

La calcémie était élevée à 180 mg ; la phosphorémie abaissée à 33 mg ; la phosphatasémie à 27,5 U.B.

L'exploration cervicale décidée découvrait, derrière le lobe thyroïdien droit, deux masses intimement associées ; la plus superficielle était adhérente aux structures voisines et paraissait être un adénome parathyroïdien, à l'examen extemporané. L'autre masse, plus grosse, infiltrait le fascia prévertébral, la jugulaire et les tissus s'étendant jusqu'au médiastin ; l'examen extemporané montrait une disposition moins différenciée que dans la première tumeur. Surtout, à distance des deux masses, on trouvait une adénopathie.

L'exérèse du tissu tumoral fut suivie de radiothérapie et une remarquable amélioration s'ensuivit.

En mai 1948, la malade ressentait une fatigue intense, de l'anorexie, et avait présenté récemment une fracture de l'humérus gauche.

Les radiographies montraient une décalcification des côtes et un déplacement latéral gauche de la trachée par une compression.

La calcémie était à 195 mg, une seconde séance de radiothérapie amena une amélioration et, en janvier 1949, la calcémie était à 120 mg.

En mars 1949, l'état de la malade est satisfaisant et la calcémie est pratiquement normale.

En somme, le carcinome parathyroïdien est affirmé en fonction de l'envahissement local et de l'adénopathie métastatique constatés au moment de la première opération. Il faut remarquer le succès de la radiothérapie à titre post-opératoire.

OBSERVATION DE MARUELLE (1950)

L'histoire clinique de cette femme de 50 ans débute en 1942, par l'apparition d'une tuméfaction douloureuse de la face interne de l'extrémité supérieure du tibia droit. Progressivement, la marche devient difficile ; la malade se voûte. En septembre 1946, survient une asthénie intense avec douleurs osseuses rebelles.

En décembre 1946, au moment de l'hospitalisation, l'on est en présence d'une femme de petite taille, cyphoscoliotique. La palpation soigneuse du cou découvre une tuméfaction dure à l'extrémité interne de la clavicule droite. La pression de la tuméfaction tibiale droite de la grosseur d'une mandarine donne une sensation de coquille d'œuf écrasée.

L'étude radiographique note la décalcification généralisée du squelette ; il existe une tumeur à myéloplaxes du tiers supérieur du tibia droit ; les cavités médullaires des os longs sont élargies par suite de l'amaigrissement des corticales ; il existe des géodes osseuses, le crâne a un aspect pagétoïde. On est en présence d'une ostéite fibro-kystique de Recklinghausen. Biologiquement, la calcémie est à 150 mg, la phosphatasémie à 25 U.B.

Le 12 avril 1945, au cours de l'intervention, on tombe sur une tumeur droite dure, sillonnée en surface par un important réseau veineux, ce qui donne d'emblée l'impression d'une néoplasie maligne. L'exérèse large, relativement facile, nécessite le sacrifice du nerf récurrent.

Les coupes histologiques de la tumeur révèlent des monstruosité cellulaires, des mitoses, une pénétration vasculaire. On conclut à l'épithélioma parathyroïdien.

15 mois après l'intervention, la malade marche normalement, les douleurs osseuses sont inexistantes, le squelette est complètement recalcifié, la calcémie reste à 115 mg : la phosphorémie est normale.

3 ans après l'intervention, la malade va bien.

OBSERVATION DE KING ET WOOD (1950)

Cette malade de 37 ans avait une ostéite fibro-kystique d'installation progressive, ayant entraîné une fracture spontanée du fémur droit. Les douleurs osseuses étaient sévères et la marche difficile.

L'examen radiologique montrait, d'une part, une décalcification généralisée des os et, d'autre part, des ombres se projetant au niveau de l'aire rénale. La *calcémie* était à 180 mg, avec *calciurie* à 705 mg par 24 heures.

En août 1944, l'on procédait à l'ablation d'un nodule parathyroïdien inférieur gauche, bien délimité, dont l'aspect microscopique n'évoquait pas fermement la polymitose.

Jusqu'en décembre 1946, la malade resta très améliorée. A cette époque, débuta un amaigrissement insidieux se chiffrant à 21 kg en février 1948. La *calcémie* était alors à 193 mg, la *phosphatasémie* à 78,5 U.B. Radiographiquement, l'ostéomalacie était considérable ; plusieurs petits nodules pulmonaires étaient découverts.

La malade décéda le 31 octobre 1948.

L'autopsie mit en évidence une cage thoracique d'une mollesse extrême, des fractures récentes de l'humérus droit et du fémur gauche. La dissection du cou découvrit des parathyroïdes restant d'aspect normal. Surtout, il existait dans les poumons des nodules métastatiques aussi bien à droite qu'à gauche, et qui prouvaient, de façon indubitable, la nature néoplasique et parathyroïdienne de la tumeur à l'examen microscopique.

OBSERVATION DE ANDERSON ET MAC WHORTER (1951)

Cet homme de 35 ans présenta d'abord des vomissements qui firent porter le diagnostic de colites spasmodiques, en mars 1948. Puis une asthénie extrême rendit le travail impossible. Enfin, c'est à l'occasion d'une radiographie de l'épaule droite pour contusion que l'on découvrit une décalcification importante. Bientôt apparurent des douleurs osseuses, une constipation et une polyurie.

Au moment de l'hospitalisation, une masse palpable siégeait dans la région thyroïdienne droite. La radiographie confirmait l'ostéomalacie diffuse et découvrait une néphrocalcinose, responsable d'une azotémie à 0,92 mg ⁰/₁₀₀. Par ailleurs, la *calcémie* était élevée à 180 mg. L'ensemble des faits aboutissait au diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive d'origine tumorale, mais avant que toute solution chirurgicale puisse être entreprise, le malade décédait subitement dans un accès de dyspnée et tachycardie.

L'autopsie trouvait une tumeur envahissant les lymphatiques de la surface du corps thyroïde. L'histologie affirmait la nature parathyroïdienne de cette néoformation et sa malignité : dans une veine, en effet, existaient des cellules tumorales adhérentes à un thrombus. La cause du décès subit semblait être l'hyperparathyroïdie aiguë, due à un carcinome.

OBSERVATION DE ELLIS ET BARR (1951)

Ce cas indiscutable d'épithélioma parathyroïdien avec métastases fut repris ultérieurement par GLENN en 1959.

En 1943, cette jeune femme de 23 ans ressentit une lassitude extrême, des nausées et des vomissements au cours d'une première grossesse. Après la naissance de l'enfant, l'état de la malade empira : amaigrissement de 20 kilos en un an, douleurs articulaires et lombalgies.

En novembre 1944, la biopsie d'une lésion du maxillaire inférieur droit répond : tumeur à cellules géantes et ostéofibrose.

En juillet 1945, un examen radiographique trouve de nombreuses lésions kystiques intéressant les côtes et les os longs. La calcémie est à 200 mg ; la phosphorémie normale. L'hyperparathyroïdie est affirmée. Deux tumeurs parathyroïdiennes sont enlevées et considérées histologiquement comme des adénomes.

L'amélioration clinique permet une seconde grossesse sans incident ; mais en mars 1948, avec le début d'une troisième grossesse, les symptômes réapparaissent. La calcémie est à 220 mg : des calcifications rénales sont visibles radiologiquement. Une seconde intervention découvre 3 parathyroïdes tumorales, mais la guérison ne survient pas. La fatigue persiste ; soif, constipation extrêmes surviennent.

En juin 1949, au New York Hospital, la malade marche difficilement avec une canne ; elle est en très mauvaise condition. Aucune tumeur n'est palpable au cou.

Les radiographies montrent de nombreuses plages d'ostéite fibro-kystique ; 2 petits nodules denses dans le champ pulmonaire gauche. La calcémie reste élevée à 176 mg.

Une hémithyroïdectomie gauche permet l'exérèse de 2 nodules parathyroïdiens encapsulés, diagnostiqués histologiquement comme carcinomateux. Dans un second temps, l'ablation des deux masses pulmonaires gauches métastatiques n'amènent pas l'amélioration clinique escomptée.

La mort survient environ 4 ans après la première intervention.

L'autopsie trouve des calcifications extensives ; 6 infarctus pulmonaires calcifiés ; une pancréatite chronique. Surtout du tissu néoplasique d'origine parathyroïdienne dans le foie où un nodule est décelable macroscopiquement ; dans une adénopathie sus-claviculaire et le sterno-cléido-mastoïdien gauches, microscopiquement.

OBSERVATION DE O'DONOVAN (1951)

Ce malade célibataire, âgé de 26 ans, présentait, en mars 1946, une baisse de l'état général avec asthénie, amaigrissement, anémie : d'autre part, une polyurie. Un petit nodule ferme était palpable sur le côté gauche du cou. L'hospitalisation, en mai 1946, retenait simplement une mollesse du tiers inférieur du tibia. L'examen radiologique était normal. La *calcémie était haute*, à 198 mg ; la *phosphorémie abaissée* à 17 mg. La scène clinique se compléta par l'apparition de vomissements, d'une soif vive, obligeant le malade à boire la nuit, de douleurs dans les jambes.

Malgré l'absence de décalcification appréciable, l'ensemble des faits conduit au diagnostic d'hyperparathyroïdie.

Le 16 novembre 1946, une hémithyroïdectomie gauche difficile est décidée, par suite de l'existence d'une tumeur parathyroïdienne très adhérente au corps thyroïde et à l'axe trachéo-œsophagien. Le sacrifice du nerf récurrent est nécessaire ; il n'y a pas d'adénopathie.

L'histologiste conclut au carcinome alvéolaire, en dépit de l'absence de mitoses.

Le malade va bien jusqu'en novembre 1947 où une masse discrète est à nouveau perçue au niveau du cou ; il existe de plus une légère décalcification radiographique, surtout nette au niveau du crâne.

En décembre 1947, une seconde opération ne permet que l'exérèse partielle de la tumeur qui a envahi l'axe trachéo-œsophagien. Il y a peu d'amélioration post-opératoire ; les symptômes récidivent alors que la décalcification se précise ; les dents tombent ; la station debout devient impossible. Le malade décède en septembre 1948 ; pas d'autopsie.

OBSERVATION DU MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL CAS 37091 (1951)

Cette publication se caractérise par une histoire clinique complexe, dont la clé ne fut fournie que par l'autopsie. Aussi nous nous contenterons de la résumer brièvement.

Cet homme de 37 ans fut hospitalisé une première fois pour un syndrome typique de la veine cave supérieure avec, en outre, une adénopathie cervicale gauche considérée comme métastatique.

Sous l'effet de plusieurs séances de radiothérapie, le malade se sentit mieux. Deux faits doivent être déjà retenus : d'une part, l'existence d'hématuries répétées, sans étiologie évidente ; d'autre part, une calcémie un peu augmentée à 120 mg.

La seconde hospitalisation, à 41 ans, est décidée devant un tableau d'insuffisance cardiaque. L'urographie intraveineuse révèle alors des calcifications rénales et urétérales gauches. La cytologie de l'épanchement pleural met en évidence la présence de cellules malignes.

8 mois plus tard, au cours d'une troisième hospitalisation, le malade décède.

CASTLEMAN pratique l'autopsie en affirmant, au départ la coexistence d'un cancer et de l'hyperparathyroïdisme, malgré l'absence de tout signe osseux. Il nous apprend qu'il s'agit d'un cancer ayant essaimé dans les ganglions médiastinaux surtout, et aussi au niveau de l'appareil pleuro-pulmonaire, du pancréas. Ce néoplasme siégeait dans le médiastin et était responsable de la compression de la veine cave supérieure. Sa nature parathyroïdienne était prouvée par le fait que des extraits de cette masse médiastinale avaient un effet comparable à celui de la parathormone obtenue à partir des parathyroïdes de bœuf (COLLIP).

OBSERVATION DE WOOLNER, KEATING ET BLACK B.M. (1952)

Il s'agit là d'un cas rapporté sommairement et où l'hyperparathyroïdie fut affirmée comme dans l'observation précédente en l'absence de signes osseux. Cette femme de 43 ans avait subi, 6 ans plus tôt, une thyroïdectomie partielle pour goitre toxique. L'hyperparathyroïdie fut affirmée sur l'existence d'une lithiase rénale et d'une hypercalcémie à 137 mg avec hypophosphorémie à 16 mg. L'intervention décidée fit découvrir une masse de tissu parathyroïdien très adhérente et extensive, infiltrant le parenchyme thyroïdien et les muscles triés. L'exérèse fut radicale, et, 18 mois après, l'amélioration persiste.

Du point de vue histologique, BLACK insiste sur le fait que cette néoplasie ne se distingue pratiquement pas d'un banal adénome ; aussi la malignité n'est-elle affirmée qu'en fonction de l'invasion des structures adjacentes, constatée opératoirement.

OBSERVATION DE VON ALBERTINI (1953)

En 1938, ce malade, âgé de 39 ans, en bonne santé jusque-là, eut une néphrectomie droite pour lithiase.

En 1943, le malade accusa des douleurs « pseudo-rhumatismales » intéressant les genoux et les chevilles, avec difficulté à la marche. De plus, soif très vive.

Les radiographies montrent l'aspect caractéristique d'ostéose parathyroïdienne avec des lésions typiques au niveau du col fémoral droit. De plus, il existe un calcul rénal gauche.

La *calcémie* est à 157 mg, la *phosphorémie* à 20 mg.

En septembre 1944, exérèse d'une tumeur cervicale gauche, de la taille d'une noisette, confirmée histologiquement comme un adénome parathyroïdien.

L'amélioration clinique persista jusqu'en mars 1948, où une grande fatigue, une soif prononcée annoncent la rechute. La *calcémie* est à 194 mg ; la fonction rénale est un peu déficiente.

Le 17 novembre, l'ablation d'une tumeur cervicale gauche de la grosseur d'un pois n'amène aucune amélioration. Et même l'on note une fracture spontanée du col fémoral gauche. L'examen histologique de la néoformation concluait au carcinome d'après les mitoses (CASTLEMAN).

Une exploration complète du cou et du médiastin ne permit la découverte que d'un petit adénome, dont l'exérèse ne modifia pas le tableau clinique (*calcémie* : 190 mg.).

Le 29 décembre 1948, 4 ans et deux mois après la première opération, le malade décède subitement. L'autopsie confirme l'ostéite fibrokystique diffuse, et la lithiase rénale gauche avec hydronéphrose. Un embol pulmonaire massif explique la mort subite. Surtout un nodule métastatique encapsulé, de la taille d'une noisette, est découvert dans le foie.

OBSERVATION DU MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL CAS 39101 (1953)

Ce cas est rapporté par COPE, NARDI et CASTLEMAN.

Cette femme de 52 ans fut hospitalisée en avril 1949 pour des dorsalgies. Un examen radiologique mit en évidence un tassement de D4 et une décalcification osseuse diffuse. La *calcémie* était à 155 mg, avec *calciurie* à 240 mg par 24 heures. La *phosphorémie* était à 38 mg,

la *phosphatasémie* à 21 U.B. Devant ce tableau d'hyperparathyroïdie, l'intervention est décidée, et le 26 avril 1949, une masse parathyroïdienne inférieure gauche, adhérente à l'œsophage, est enlevée ; l'essai de ménagement du nerf récurrent n'aboutit qu'à la rupture de la tumeur. L'examen histologique pratiqué par CASTLEMAN conclut à la transformation maligne d'un adénome bénin.

La malade rechuta 25 mois plus tard, et un nodule était perçu au niveau de la cicatrice opératoire. La calcémie était à 135 mg. Une radiographie abdominale simple montrait des foyers de calcifications dans les deux reins. L'ablation de ce nodule n'améliora pas la malade.

3 mois plus tard, la calcémie était à 138 mg. Une dissection radicale du côté cervical gauche découvrait un important tissu néoplasique avec 5 nodules bien limités. L'exérèse nécessitait le sacrifice du récurrent gauche, du lobe thyroïdien gauche et d'une portion de la paroi œsophagienne.

La dernière admission à l'hôpital a lieu un an plus tard environ, soit un peu plus de 3 ans après la première intervention. La malade se plaint d'une fatigabilité excessive, d'un amaigrissement, de vomissements. La calcémie est 147 mg. Les clichés montrent toujours la décalcification diffuse avec des plages kystiques, surtout au niveau du péroné droit. Un examen baryté découvrait alors une légère déviation vers la gauche de l'œsophage cervical. En conséquence, l'exploration cervicale droite, qui n'avait jamais été pratiquée, fut décidée ; et un adénome parathyroïdien était enlevé.

La calcémie redevint normale, mais les suites opératoires furent troublées par une pancréatite aiguë avec amylasémie élevée, par l'augmentation de l'urémie à 1,70 g, enfin par l'apparition d'une bronchopneumonie terminale.

L'autopsie trouva 2 nodules métastatiques parathyroïdiens dans le foie, et il n'y avait aucune adénopathie cervicale ou médiastinale.

OBSERVATION N° 4, DE COPE, NARDI ET CASTLEMAN (1953)

Il s'agit d'une femme de 40 ans, qui présentait des douleurs osseuses, une tumeur à myéloplaxes du tibia droit et des signes histologiques d'hyperparathyroïdie. L'intervention permit l'exérèse totale d'une néoformation parathyroïdienne droite adhérent au pôle inférieur de la thyroïde. CASTLEMAN affirme histologiquement le carcinome. 4 ans plus tard, la malade va bien.

OBSERVATION DE WRAY (1953)

Cet homme de 58 ans se plaignait depuis 8 mois de douleurs dans la jambe droite, d'un syndrome polyurie-polydypsie, d'une lassitude. L'on palpaît un noyau cervical gauche. Les radiographies montraient la décalcification des os longs avec des plages fibrokystiques sur le fémur droit ; il existait de nombreuses formations kystiques au niveau du crâne.

Biologiquement, la *calcémie* à 200 mg s'accompagnait d'une *phosphorémie* à 28 mg ; la *calciurie* était à 720 mg par 24 heures.

Le 9 mars 1950, ablation d'une tumeur cervicale gauche adhérent aux structures adjacentes. L'histologie dit : adénome parathyroïdien ; mais la possibilité de malignité n'est pas écartée par suite de la présence de mitoses, d'un envahissement vasculaire. L'amélioration totale post-opératoire permet la reprise du travail.

2 ans plus tard, en avril 1952, récurrence : le malade est las, souffre des hanches. Un nodule fixé est perçu sur le côté gauche du cou. La *calcémie* est à 154 mg. L'intervention ne permet que l'exérèse partielle d'une partie de la tumeur, par ailleurs très adhérente au corps thyroïde, à l'œsophage, au paquet jugulo-carotidien, au plan musculaire profond. Le malade décède le lendemain de l'intervention.

L'histologie est semblable à celle de 1950.

L'autopsie confirme l'envahissement néoplasique et découvre des adénopathies métastatiques gauches.

OBSERVATION DE LÉGER ET LIÈVRE (1953)

Cette malade de 48 ans présente un syndrome clinique typique et d'évolution rapide d'ostéose parathyroïdienne.

En janvier 1951, la patiente commence à souffrir des membres inférieurs ; elle est lasse, elle maigrit. En décembre 1951, une crise subocclusive avec vomissements entraîne l'hospitalisation. Progressivement, l'état général s'altère, amenant le poids à 33 kilos, puis s'installe un syndrome polyurie-polydypsie.

En décembre 1952, douleurs très vives au niveau d'une tuméfaction du péroné gauche ; l'on est en présence d'une tumeur à myéloplaxes comme le prouve une biopsie. Les radios du squelette confirment l'ostéose parathyroïdienne. La *calcémie* est à 197 mg, la *phosphorémie* à 33 mg. L'exérèse d'une tumeur cervicale droite palpable est alors décidée ; il s'agit histologiquement d'un nodule thyroïdien. Aucune amélioration post-opératoire.

Les auteurs examinent la malade en février 1953 et confirment l'ostéose raréfiante diffuse : il n'y a pas de lithiase rénale. La calcémie est à 173 mg, la phosphorémie à 24 mg.

La biopsie d'une tuméfaction de l'humérus gauche montre un aspect d'ostéite fibreuse avec de nombreux ostéoclastes et zones d'ostéogénèses réparatrices.

Le 27 février, une tumeur parathyroïdienne, du volume d'une prune, est trouvée dans la région cervicale droite ; son ablation, difficile, par suite des adhérences, nécessite de larges sacrifices, notamment celui du récurrent. L'amélioration clinique fut extraordinaire, mais, en novembre 1953, la malade rechute.

L'examen histologique de la tumeur parathyroïdienne affirmait la malignité en fonction d'une architecture atypique, de mitoses anormales, d'une effraction des parois vasculaires : des cellules néoplasiques infiltraient les muscles et la capsule.

OBSERVATIONS DE BLACK B. K. (1954)

OBSERVATION I.

Chez cet homme de 38 ans, hypertendu depuis 5 ans, édenté, l'affection débute véritablement par une fatigabilité, un amaigrissement, des douleurs dans les membres inférieurs et parfois dans le dos. Une masse est palpable à la partie inférieure du lobe thyroïdien gauche.

Des radiographies indiquent des lésions kystiques de la 4^e côte droite, une ostéoporose du maxillaire inférieur avec disparition de la *lamina dura*, une néphro-calcinose. La calcémie est élevée à 210 mg ; la phosphorémie à 30 mg.

L'intervention permet l'exérèse d'un nodule très adhérent qui présente, microscopiquement, quelques mitoses et des embolies tumorales intravasculaires.

4 mois plus tard, récidive de l'hyperparathyroïdie, avec lombalgies rebelles ; la tumeur est à nouveau palpable au cou, sans adénopathie. La calcémie est à 185 mg.

Au cours de l'opération, une masse extrêmement adhérente à la trachée, à la gouttière carotidienne, à la base du crâne, doit être disséquée. Un nodule métastatique existe sur le muscle sterno-cléido-mastoïdien gauche ; présence d'adénopathies néoplasiques. Histologiquement, l'aspect est semblable à celui trouvé sur les premières coupes histologiques, mais le polymorphisme est plus accusé.

La radiothérapie est instituée à partir du 6^e jour post-opératoire.

OBSERVATION 2

Ce garçon de 16 ans présente une récurrence d'hyperparathyroïdisme 5 ans après avoir été opéré d'un « adénome ». La première intervention fut une hémithyroïdectomie ; microscopiquement, la tumeur envahissait le corps thyroïde et les muscles adjacents, et il y avait quelques rares mitoses. Au moment de sa rechute, le malade a une ostéoporose radiologique et une néphrocalcinose sur le compte de laquelle on met l'hypertension artérielle à 22/10. La calcémie est à 144 mg. Une seconde intervention ne fut pas jugée nécessaire.

L'autopsie du malade trouva une masse latéro-trachéale et un envahissement lymphatique jusqu'à la partie supérieure du médiastin. Microscopiquement, polymorphisme cellulaire et nombreuses mitoses.

OBSERVATION DE FREDELL (1957)

Cet homme de 49 ans présentait depuis 5 ans des lombalgies, des douleurs au niveau des articulations des membres inférieurs, dont l'intensité croissante l'obligea à arrêter tout travail 1 an avant l'hospitalisation. A cette époque, le malade présenta également des coliques néphrétiques droites ; l'examen urologique fut négatif.

Le 7 novembre 1954, le malade rentra à l'hôpital avec des douleurs importantes, une grande lassitude. A l'examen, un nodule de 3 cm de diamètre était palpable sur le côté droit du cou ; il était mobile à la déglutition, et l'on ne trouvait pas d'adénopathie satellite.

Les radiographies indiquaient une « ostéoporse » généralisée, avec quelques îlots kystiques ; et, d'autre part, des calcifications rénales avec fonction déficiente comme le précisait l'urographie intraveineuse.

Biologiquement, la calcémie était élevée.

On portait le diagnostic d'hyperparathyroïdie ; la tumeur cervicale était très adhérente à l'œsophage, à la trachée et au corps thyroïde, ce qui nécessita une hémithyroïdectomie droite avec sacrifice du récurrent.

Histologiquement, la tumeur avait une structure trabéculaire avec un polymorphisme cellulaire ; des mitoses existaient, les vaisseaux sanguins étaient envahis par des éléments épithéliaux. CASTLEMAN affirma la polymitose parathyroïdienne.

Les suites post-opératoires furent troublées par des crises de tétanie et par 3 épisodes de pancréatite aiguë. La radiothérapie (7 700 r), fut poursuivie pendant 1 mois. 9 mois après l'opération, le malade va bien du point de vue endocrinien, mais présente une albuminurie importante avec une hypertension artérielle à 17/10.

OBSERVATION DE COOK (1958)

Cette malade de 36 ans subit une néphrectomie droite pour lithiase rénale en 1948.

En 1955, elle présenta une tuméfaction du maxillaire supérieur droit, et elle fut hospitalisée. L'examen fit découvrir une masse mobile derrière l'articulation sterno-claviculaire gauche. La tension artérielle était d'autre part très haute, à 24 13, sans complications. Les antécédents chirurgicaux, la *calcémie haute* (128 mg), avec *calciurie* à 312 mg par 24 heures, la *phosphorémie abaissée* à 22 mg firent décider l'ablation de la masse cervicale.

L'intervention, en novembre 1955, fut difficile par suite des adhérences. Le tissu parathyroïdien prélevé avait un arrangement trabéculaire sur les coupes histologiques : l'on voyait également des mitoses très nombreuses, des embolies tumorales intravasculaires, un envahissement capsulaire. Tout affirmait la malignité.

La malade va bien jusqu'en août 1956, où apparaissent une fatigue extrême, une soif vive, des douleurs dans le dos et les jambes. Les radiographies révèlent alors une ostéoporose diffuse ; et une résorption corticale au niveau des phalanges. Par ailleurs, le rein gauche restant a une mauvaise excrétion sur les urographies intraveineuses. La calcémie est à 137 mg, la phosphorémie à 24 mg. Une exploration du cou enlevait de nombreux nodules fermes du côté gauche ; 2 noyaux néoplasiques se trouvaient dans les vestiges du thymus. L'examen histologique confirmait à nouveau le cancer parathyroïdien.

La malade décéda 2 mois après cette seconde opération.

À l'autopsie, il existe : une calcinose du rein gauche, une hypertrophie cardiaque, un ulcère du pylore. Surtout 2 parathyroïdes normales existent à droite : des petits nodules sont trouvés sur le côté cervical gauche, enfin les métastases pulmonaires prouvent la malignité.

OBSERVATION DE JORDAN G. L. (1958)

Ce malade de 42 ans, hospitalisé le 26 juillet 1956, présentait des troubles digestifs et une baisse de l'état général. Trois choses orientèrent vers l'hyperparathyroïdie : une néphrocalcinose radiologique, une phosphorémie à 22 mg, une phosphatasémie à 9.2 U.B. La calcémie fut alors évocatrice à 170 mg. Et une nouvelle palpation du cou découvrit une masse gauche que l'on rendit responsable d'une paralysie récurrentielle gauche. Ce qui fit déjà suspecter la néoplasie parathyroïdienne.

Le 27 septembre 1956, l'exérèse de la tumeur gauche très adhérente oblige à pratiquer une hémityroïdectomie, la résection d'une partie de la paroi œsophagienne et la section du récurrent.

Histologiquement, présence de mitoses ; envahissement de la capsule, et au-delà, des muscles striés ; invasion vasculaire et périneurale.

Les suites post-opératoires furent compliquées immédiatement par une pancréatite aiguë, puis par une tétanie cédant à la calcithérapie, enfin par un épanchement pleural.

6 mois après l'intervention, le malade va bien.

OBSERVATION DE TANGE (1958)

Chez cet homme de 32 ans, les symptômes suivants apparurent successivement en 1 an : amaigrissement, lassitude, douleurs particulièrement à l'effort, anorexie, vomissements, soif vive. Le malade dut s'aliter et fut hospitalisé. A l'examen, le 5 décembre 1954, chez ce sujet en mauvaise condition, édenté, une masse mobile est perçue dans la région cervicale droite. Les radiographies montrent une décalcification généralisée du squelette avec résorption osseuse sous périostée au niveau des phalanges, disparition de la *lamina dura* ; aspect vermulu du crâne. Les reins sont normaux. La *calcémie haute* (248 mg), la *phosphorémie basse* (23 mg) confirment l'hyperparathyroïdie.

L'ablation facile du nodule cervical était réalisée le 31 décembre 1954.

L'amélioration post-opératoire dura 2 mois.

Le malade rechuta avec calcémie à 162 mg. Une seconde intervention, le 21 avril 1955, visait à enlever une tumeur palpable sous le sterno-cléido-mastoïdien droit, et qui se révélait opératoirement fixée à la trachée, au récurrent, à l'œsophage et au fascia prévertébral. L'amélioration persiste 18 mois plus tard.

Histologiquement, la première pièce opératoire montrait simplement quelques noyaux irréguliers dans des cellules disposées de façon radiaire autour des vaisseaux. Mais le second prélèvement était très différent avec envahissement de la capsule, des veines, du tissu thyroïdien par des cellules tumorales, fréquemment mitotiques.

OBSERVATION DE WRIGHT ET MATHIESON (1958)

Cet homme de 37 ans se plaignait depuis 6 semaines d'une douleur cervicale et l'examen radiologique montrait une ostéomalacie du corps de C2, évoquant la métastase. Par ailleurs, les clichés du sque-

lette indiquaient une ostéoporose généralisée avec formations kystiques au tiers moyen du radius et sur la 8^e côte gauche, suggérant l'ostéite fibrokystique que confirmait la calcémie à 180 mg.

L'intervention n'aboutissait qu'à l'exérèse partielle d'une tumeur cervicale gauche très adhérente à l'axe trachéo-œsophagien et englobant le nerf récurrent.

Histologiquement, structure trabéculaire : envahissement des muscles prévertébraux et de la lumière des vaisseaux par les cellules tumorales, mitoses, affirmaient le cancer parathyroïdien, que l'on estimait donc responsable de la lésion osseuse intéressant la 2^e cervicale.

Les suites opératoires furent bonnes, mais le malade mourut brutalement d'un infarctus du myocarde 13 mois après l'intervention.

L'autopsie retrouva les lésions infarctoïdes du cœur, une néphrocalcinose bilatérale ; la 2^e vertèbre cervicale était tassée, mais l'examen histologique ne découvrait pas de tissu néoplasique d'origine parathyroïdienne. Par ailleurs, aucune métastase viscérale ou lymphatique n'était mise en évidence.

OBSERVATION DE ROSEMARY (1959)

ROSEMARY détaille l'histoire clinique complexe d'une malade qui, pendant 8 ans, de 1944 à 1952, fut considérée atteinte d'un carcinome thyroïdien « à cellules de Hurthle » d'après l'histologie.

Pourtant, en octobre 1952, la malade souffre au niveau des membres inférieurs et un examen radiologique suggère l'envahissement métastatique des os compatible donc avec le diagnostic de néoplasme thyroïdien. La radiothérapie sur la région thyroïdienne reste sans effet.

Mais le 14 avril 1953, après un choc minime, la malade se fracture le fémur droit, et le trait de fracture siège radiologiquement au sein d'une lésion kystique dont on pratique la biopsie (images typiques d'ostéite fibrokystique de Recklinghausen). L'investigation complète du squelette découvre alors une ostéoporose du crâne, des os longs, des côtes et du pelvis et des formations kystiques dans les omoplates, les côtes, les fémurs, le radius gauche et la rotule droite. La calcémie est modérément élevée : 111 mg, la phosphorémie est à 22 mg, la phosphatasémie à 29.4 U.B. En fonction de ces données, l'hyperparathyroïdie est affirmée.

Mais conjointement existe une hyperthyroïdie (tachycardie à 160, métabolisme de base augmenté de 20%).

Le 13 mai 1953, une dissection radicale du cou n'amène pas la découverte de tissu parathyroïdien, mais il existe plusieurs masses nodulaires importantes qui, histologiquement, évoquent le cancer thyroïdien à cellules de Hurthle. Une chirurgie large est effectuée, comportant thyroïdectomie, avec œsophagotomie et trachéotomie.

Pourtant, malgré la non-concordance entre la clinique et l'histologie, l'auteur reste persuadé qu'on était en présence d'un cancer parathyroïdien (en 1954, lithiase vésicale). Il insiste sur les difficultés du diagnostic différentiel entre cellules thyroïdiennes de Hurthle et cellules parathyroïdiennes acidophiles.

En septembre 1958, la calcémie est normale ; le squelette est recalcifié.

OBSERVATION DE GUICHARD ET DE MOURGUES (1959)

Cette jeune fille de 17 ans fut hospitalisée le 8 octobre 1957, pour une fracture spontanée de la diaphyse fémorale droite, survenue au sein d'un foyer ostéolytique considérable. Or, cette malade avait présenté, 3 mois auparavant, une tumeur à myéloplaxes à forme ostéolytique de l'extrémité inférieure du péroné droit avec légères fissurations.

L'hyperparathyroïdie fut encore suspectée par la palpation d'une tumeur cervicale droite refoulant radiologiquement la trachée. Elle fut confirmée : d'une part, par des clichés indiquant une discrète décalcification osseuse diffuse, un aspect piqué et tigré de la voûte du crâne, un amincissement de la corticale des os longs ; d'autre part, par la *calcémie* à 191 mg, la *phosphorémie* à 28,8 mg, la *phosphatasémie* à 90 U. King.

Le 2 novembre 1957, la tumeur cervicale est difficilement disséquée de la carotide primitive droite. Les suites post-opératoires sont compliquées d'une tétanie parathyréoprive maligne, entraînant la mort avec oligurie progressive le 19^e jour après l'intervention.

Du point de vue anatomo-pathologique, le premier fragment prélevé montrait une anisocaryose avec des noyaux bourgeonnants et monstrueux ; des embolies épithéliales intravasculaires. Il s'agissait, pour les auteurs, d'un épithélioma papillaire à forme basophile prédominante et partiellement, à cellules claires, d'origine parathyroïdienne.

Le deuxième fragment montrait un épithélioma parathyroïdien trabéculo-papillaire et endocrinien, partiellement à cellules basophiles, partiellement à grandes cellules claires, en palissade ou rayonnantes, et l'aspect de cet épithélioma rappelle tout à fait celui de l'Atlas de l'Armée américaine (CASTLEMAN, fig. 34 et 35).

OBSERVATIONS DE KLEINFELD (1959)

OBSERVATION 1.

Il s'agit d'un homme de 58 ans, se plaignant depuis 4 mois de douleurs osseuses généralisées et d'une asthénie. Dans les 9 années antérieures, ce sujet a été traité pour ulcère duodénal et coliques néphrétiques. Depuis 2 ans il a perdu 20 kilos.

Les radios du squelette montrent l'ostéite fibrokystique. Le taux du calcium est à 186 mg, celui du phosphore à 34 mg, la phosphatémie à 20,5 U.B.

A l'intervention, l'on trouve un nodule gauche qui, à l'examen histologique extemporané, révèle sa nature parathyroïdienne et montre un envahissement du tissu thyroïdien. Le diagnostic de carcinome parathyroïdien semble logique ; l'exérèse est pratiquée.

Pendant 2 ans environ, le malade va bien, puis il rechute : douleurs osseuses, calcémie à 191 mg, nodule au niveau de la cicatrice cervicale. L'ablation du nodule n'amène pas la rémission de l'hyperparathyroïdie. Un nouveau noyau tumoral réapparaît. Le malade décède 5 ans après la première opération. Pas d'autopsie.

OBSERVATION 2.

Cet homme de 70 ans, fut examiné pour la première fois présentant des douleurs de la jambe gauche durant depuis plusieurs mois. Des radiographies montrent une lésion ostéolytique et kystique de l'ilion gauche et une résorption osseuse au niveau des mains suggérant l'ostéose parathyroïdienne. La *calcémie* est à 171 mg, la *phosphorémie* à 21 mg. Un examen baryté de l'œsophage découvre une compression par une masse latérale gauche.

On pense à un adénome parathyroïdien : une exploration cervicale décèle une masse dure derrière le lobe thyroïdien gauche, adhérente à l'œsophage. Un examen histologique extemporé trouve de nombreuses mitoses. Il s'agit d'un carcinome parathyroïdien. La résection de la tumeur intéresse le lobe thyroïdien gauche, le récurrent gauche, la paroi latérale externe de l'œsophage.

L'hyperparathyroïdie persistant, on décide d'intervenir sur l'ilion et l'on tombe sur une néoformation molle, extemporanément identique au cancer parathyroïdien. L'ablation de cette métastase, suivie de radiothérapie, est encore profitable 9 mois plus tard.

OBSERVATION DE RAPOPORT, SEPP ET BROWN (1960)

Cette jeune fille de 20 ans fut hospitalisée 4 fois à Toronto Western Hospital.

A sa première admission, du 25 mars au 23 avril 1953, elle souffrait au niveau du membre inférieur gauche et des crêtes iliaques. Des clichés du squelette montraient une décalcification généralisée avec des plages kystiques intéressant bassin, fémur, tibia et péroné gauches. Une radiographie abdominale simple révélait une néphrocalcinose, mais la fonction rénale était normale (U.I.V.). Sur les films dentaires, disparition de la *lamina dura*.

Biologiquement : *calcémie*, 149 mg ; *phosphorémie*, 13 mg.

Le 7 avril 1953, l'intervention porte sur le côté gauche du cou, car l'œsophage imprégné de baryte présente une encoche gauche. L'excérèse d'une tumeur parathyroïdienne était effectuée facilement. Histologiquement, on conclut à la bénignité de la lésion.

Au cours de la seconde admission, en juillet 1953, et de la troisième admission, en novembre 1953, la malade ne présente pas de signe de rechute (*calcémie* subnormale).

22 mois après l'intervention, le 30 janvier 1955, admission terminale. Depuis octobre 1954, progressivement, la fatigue augmente, un amaigrissement se précise ; un syndrome polyurie-polydypsie, des vomissements, des palpitations apparaissent. On ne perçoit pas de masse cervicale. Il existe une décalcification radiologique à un degré extrême. Sur l'E.C.G., inversion des ondes T, diminution de l'intervalle QT.

Le 10 février 1955, le cou est exploré sans succès ; l'exploration du médiastin du 16 février 1955 est également négative. La malade décède le 18 février dans un tableau de parathyréotoxikose avec dyspnée, tachycardie, torpeur. L'autopsie trouve de nombreux nodules métastatiques pulmonaires qui, macroscopiquement, n'ont pas une taille supérieure à 1 cm et qui, histologiquement, ont un polymorphisme cellulaire plus accusé que dans la tumeur originale.

Il s'agit donc d'une hyperparathyroïdie par épithélioma diagnostiqué rétrospectivement de façon indubitable.

OBSERVATIONS DE POLLACK (1961)

OBSERVATION 1.

Dans les antécédents de cet homme de 50 ans, hospitalisé en 1955, l'on note, 2 ans avant l'admission, l'ablation d'une « tumeur brune » ; les dosages sanguins trouvent alors une *calcémie* à 139 mg et une

phosphorémie à 21 mg. Les investigations sont orientées vers l'hyperparathyroïdie. L'on perçoit ainsi une masse dure cervicale droite : la radiologie montre des lésions d'ostéite de Recklinghausen. L'intervention permet l'ablation d'une tumeur adhérente à la trachée, considérée, histologiquement, comme bénigne.

Après une période d'amélioration, 1 an avant l'hospitalisation, anorexie, amaigrissement et une masse cervicale est à nouveau palpable. A l'entrée, les lésions radiologiques persistent (disparition de la *lamina dura*). La calcémie est à 107 mg. Petite anémie hypochrome (rectorragie). Une nouvelle opération consiste en une hémithyroïdectomie droite englobant la tumeur adhérent aux muscles du cou et au nerf récurrent. Le diagnostic histologique, donné sans précision, est celui de carcinome parathyroïdien. La guérison paraît obtenue 2 ans plus tard.

OBSERVATION 2.

En octobre 1944, cet homme de 50 ans souffrait au niveau des genoux et marchait difficilement. L'examen du cou palpaît un nodule cervical gauche, ferme, appliqué contre la trachée. Les radiographies révélaient de multiples kystes osseux, un aspect vermineux du crâne. L'hypercalcémie (170 mg), l'hypophosphorémie (22 mg) affirmaient l'hyperparathyroïdie. Le malade était opéré d'un adénome fixé au tractus trachéo-œsophagien.

En avril 1946, le malade a des douleurs diffuses : une polyurie s'est installée. La rechute est encore précisée par la calcémie à 150 mg. En septembre 1946, thyroïdectomie subtotale et résection de 2 tumeurs parathyroïdiennes gauches, dont la nature carcinomateuse est prouvée par l'histologie.

En janvier 1947, deuxième récurrence et la dissection cervicale gauche permet l'exérèse d'une masse fixée à la trachée et aux vaisseaux carotidiens. Amélioration post-opératoire : puis le malade n'a pas été revu.

OBSERVATION DE LAZAR (1961)

Ce malade de 61 ans fut hospitalisé en mars 1958 pour une fatigue, un amaigrissement important, des douleurs articulaires. Un nodule cervical gauche était perçu. Les clichés montraient une ostéoporose généralisée avec des plages géodiques : et des images de néphrocalcinose. La calcémie était à 154 mg, la *phosphorémie* à 29 mg, la *phosphatasémie* à 20,7 U.B. La masse cervicale fut enlevée en même temps qu'une adénopathie métastatique. Amélioration post-opératoire, surtout clinique. Histologiquement, carcinome parathyroïdien.

Au cours des hospitalisations suivantes, on essaya de contrôler les perturbations phosphocalciques persistantes par des implantations d'yttrium 90 dans l'hypophyse ; puis, par l'administration d'hormones anabolisantes. L'admission terminale eut lieu en juin 1959, pour des douleurs osseuses récidivantes et généralisées. Au 12^e jour, le malade mourut soudainement.

L'autopsie montra des calcifications de l'appareil urinaire, des poumons, du myocarde et des vaisseaux. Par ailleurs, décalcification généralisée, avec, macroscopiquement, multiples fractures de côtes, fractures du fémur droit et de la clavicule gauche ; microscopiquement, ostéite fibrokystique. La nature effectivement maligne de la tumeur parathyroïdienne était prouvée par l'existence de métastases intéressant les lymphatiques cervicaux, les poumons et le foie.

OBSERVATION DE JUSTIN-BESANÇON (mars 1962)

Ce garçon de restaurant, âgé de 51 ans, fut hospitalisé le 21 février 1961, pour une fracture spontanée.

Dans les antécédents, on relève 2 ou 3 coliques néphrétiques en 1935 ; un bilan rénal pour tension artérielle élevée à 19/13 en 1958.

Lors de l'admission, il s'agit d'un sujet émacié, cachectique, dont les douleurs osseuses rebelles remonteraient surtout à 1 mois. De plus, on note anorexie, soif vive, polyurie, hypersudation.

A l'examen, dans la région cervicale basse, à droite, palpation d'un nodule dur, irrégulier, indolore, du volume d'une prune, mobile à la déglutition. Les clichés du squelette objectivent une décalcification diffuse, un aspect géodique au niveau du pelvis et du col fémoral gauche, et la fracture de la branche ischio-pubienne droite. Les clichés pulmonaires montrent une déviation de la trachée, une opacité de la base droite qui se révélera être de nature ventilatoire.

Biologiquement, *calcémie*, 145 mg ; *phosphorémie*, 22,5 mg ; *phosphatémie*, 8,5 U.B. ; *diabète calcique*, 607 mg. par 24 heures.

Malgré l'état précaire — cachexie, adynamie, déshydratation, indifférence — on décide l'intervention d'urgence pour conjurer la parathyréotoxicose. On tombe sur une tumeur parathyroïdienne très dure derrière le pôle inférieur du lobe thyroïdien droit ; l'exérèse est délicate par suite des adhérences à la trachée et du prolongement médiastinal. Le malade décède 2 heures après l'opération.

L'autopsie ne montre pas de métastases.

L'histologie de l'apicé opératoire révèle une disposition des cellules de façon concentrique autour des petites cavités sanguines arrondies. De plus, embolies vasculaires métastatiques péritumorales. Le diagnostic est celui d'adénocarcinome typique de la parathyroïde.

VUE D'ENSEMBLE DES ÉPITHÉLIOMAS PARATHYROIDIENS

CHAPITRE PREMIER

Nous avons analysé le contenu de 48 observations parues dans la littérature, et nous avons rapporté l'histoire clinique d'une malade que nous avons eu la possibilité d'examiner dans le service d'Endocrinologie de l'Hôpital de l'Antiquaille. Il nous faut maintenant discuter les renseignements recueillis et essayer d'en tirer le profit le meilleur en vue de diagnostiquer le cancer parathyroïdien.

I. ASPECTS CLINIQUES DE L'ÉPITHÉLIOMA PARATHYROIDIEN

1^o La distribution du cancer parathyroïdien est à peu près égale entre les deux sexes, avec une légère prépondérance masculine, ce qu'avaient déjà constaté H. MAMOU, qui relevait 13 cas en 1950 (8 hommes et 7 femmes) et BLACK B.K., en 1954, sur une statistique de 20 cas sans apporter de précisions.

Pour notre part, les 49 malades que nous avons étudiés se répartissent en 28 hommes et 21 femmes. C'est là une notion à retenir, car les auteurs admettent que l'adénome est, au contraire, 3 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme.

2^o Le cancer parathyroïdien a frappé 33 fois des sujets dont l'âge était égal ou inférieur à 50 ans, avec un clocher autour de la quarantaine. C'est donc une affection qui se voit plus facilement chez des sujets encore jeunes, et qui survient certainement plus précocement que la plupart des néoplasies

rencontrées dans la pathologie. BLACK mentionne d'ailleurs le cas d'un adolescent de 16 ans ; GUICHARD, celui d'une jeune fille de 17 ans et RAPOPORT celui d'une jeune femme de 20 ans — ce qui, pour un cancer rarissime, représente une proportion assez forte (6 %) de sujets n'ayant pas atteint leur majorité. A l'autre extrémité, nous ne retrouvons que 2 patients plus que sexagénaires — les malades de LAZAR, 61 ans et de KLEINFELD, 70 ans.

3° Le tableau clinique réalisé est celui de l'hyperparathyroïdie classique, dont le cancer ne serait la cause que dans 0,5 % des cas, d'après WOOLNER, KEATING et BLACK B.M. évidemment là une faible proportion comparée à celle de C'est l'adénome solitaire (90 %) ou même des adénomes multiples (5 %) et de l'hyperplasie primaire d'Albright (4 %).

Nous ne ferons pas la description détaillée de l'hyperparathyroïdie ; nous nous contenterons d'insister sur certains aspects qui nous ont paru avoir un intérêt dans la suspicion d'un épithélioma parathyroïdien.

LE SYNDROME OSSEUX.

Il est pratiquement constant ; il ne manque que 3 fois (cas 37091 du M.G.H. - cas de WOOLNER et KEATING - cas de JORDAN).

L'ostéite fibrokystique de Recklinghausen ouvre généralement la scène clinique ; c'est ce que nous notons chez 44 malades ou exceptionnellement se développe en cours d'évolution, et c'est ainsi que la malade de M^{me} BERTRAND-FONTAINE, 3 ans après le début de l'hyperparathyroïdie, se fracture spontanément le tibia, puis le fémur droits ; que le patient de O'DONOVAN n'accuse une décalcification radiologique que quelques mois avant sa mort.

Parmi les aspects symptomatiques, les *douleurs osseuses* figurent nettement au premier plan (31 fois, soit 67 %), ne se signalant par aucune particularité. Elles sont responsables parfois d'un diagnostic initial erroné.

Ainsi, la malade de BARBET resta 1 an à Berck, étant traitée pour un mal de Pott ; le malade de FRETHEIM et LANGE reçut des injections d'or pour des arthralgies, et, à ce propos, les douleurs de l'ostéose parathyroïdienne sont parfois dénommées initialement « pseudo-rhumatismales » (KILGORE et TAYLOR par exemple).

Les *fractures* sont le signe d'appel 7 fois (15 %) survenant soit à la suite d'une chute peu importante (GENTILE, STEPHENSON) ; soit spontanément, avec récidives (cas 34 491 du M.G.H. - M^{me} BERTAND-FONTAINE), ou siégeant au niveau de la branche ischio-pubienne droite (JUSTIN-BESANÇON), du fémur droit (KING et WOOD, GUICHARD), intéressant alors toujours, dans ces 5 derniers cas, le squelette du bassin ou des membres inférieurs.

Les *tuméfactions osseuses* se retrouvent 5 fois au début (11 %) localisées à la mâchoire (COOK, observation personnelle), ou à un os long (MEYER, MARUELLE, POLLACK).

Les *déformations* peuvent enfin faire pousser les investigations dans le sens d'une hyperparathyroïdie. Tels furent les 3 cas (7 %) décrits par SAINTON ; DUCUING, dont la malade avait les jambes « en parenthèses » ; YOUNG et EMERSON, dont la malade était cyphoscoliotique.

Radiologiquement, l'ostéose parathyroïdienne, due à un épithélioma, ne peut être distinguée de celle qui accompagne un adénome. Mais la nature maligne de la lésion causale a pu créer des difficultés. C'est ainsi qu'une image ostéolytique et kystique de l'ilion fut considérée longtemps comme typique de la maladie de Recklinghausen alors qu'il s'agissait en fait d'une métastase osseuse du cancer parathyroïdien (KLEINFELD).

Ce cas unique s'oppose aux 2 suivants où, au contraire, des images radiologiques d'ostéose parathyroïdienne furent éti-quetées métastases osseuses. Ainsi, ROSEMARY rapporte l'histoire d'une malade dont les clichés du squelette furent jugés symptomatiques d'une localisation osseuse de cancer thyroïdien, mais la biopsie d'un foyer où s'est produit une fracture

spontanée répond : ostéite fibrokystique. De même, WRIGHT et MATHIESON estiment que l'effondrement d'une 2^e vertèbre cervicale ostéolytique doit être attribué chez leur malade à l'évolution d'un cancer parathyroïdien, ce que l'autopsie et l'examen histologique ne vérifièrent pas.

LES SIGNES URINAIRES.

Ils se répartissent en 12 lithiases rénales, 10 néphrocalcinoses ; nous ne considérons pas dans ce chapitre le syndrome polyurie-polydypsie.

1^o *La lithiasé rénale précédait 5 fois la survenue de l'ostéose parathyroïdienne* ; 3 fois, elle était indiscutable, car elle fut sanctionnée opératoirement, ainsi que l'apprenait l'interrogatoire. La malade de SNELL avait eu une néphrectomie 4 ans avant l'hospitalisation, celui de VON ALBERTINI, 5 ans auparavant et une lithiasé retentissait déjà sur la fonction du rein gauche restant. La malade de COOK avait subi l'ablation du rein droit 7 ans plus tôt.

2 fois elle était douteuse, et c'est ainsi que le malade de JUSTIN-BESANÇON avait souffert de coliques néphrétiques 25 ans auparavant ; la patiente de KILGORE et TAYLOR disait connaître l'existence de sa maladie rénale depuis 18 ans.

La révélation d'une hyperparathyroïdie d'origine épithélio-mateuse n'a été due que 2 fois à une lithiasé urinaire. Le malade, dont l'histoire atypique est consignée dans le cas 37091 du Massachusetts General Hospital avait des hématuries récidivantes ; une urographie montra des calculs. WOOLNER, KEATING et BLACK B.M. recherchèrent l'hyperparathyroïdie chez leur jeune patiente à la suite de la découverte d'une lithiasé rénale.

La lithiasé urinaire est apparue 3 fois au cours de l'évolution du cancer parathyroïdien (cas de WESSELOW et de WARDENER, de STEPHENSON, de ROSEMARY).

Elle fut constatée 2 fois sur la table d'autopsie (BARBET-MEYER).

2^o La néphrocalcinose accompagnait 6 fois les premières

manifestations de l'hyperparathyroïdie ; elle se développait 4 fois secondairement.

De cette brève étude, il ressort que les signes rénaux peuvent précéder la maladie mais encore faut-il faire certaines réserves. Par contre, il est sûr qu'ils sont rares au début, ce que publiait déjà BLACK B.K. en 1954. Pour notre compte, nous avons authentifié 6 néphrocalcinoses et 2 lithiases rénales conduisant au diagnostic d'hyperparathyroïdie. Ultérieurement, la lithiasse surviendrait plus facilement que la néphrocalcinose.

Il est permis maintenant de confronter lithiasse et ostéose en fonction de la cause d'hyperparathyroïdie :

Avec O'DONOVAN, nous dirons que l'*épithélioma*, à la différence de l'*adénome*, se manifeste très volontiers par l'ostéite fibrokystique et serait rarement responsable de signes rénaux révélateurs.

LES AUTRES SYMPTÔMES.

Ils n'offrent pas de caractères particuliers propres au cancer. Une baisse de l'état général accompagne souvent l'apparition des premiers symptômes ; 2 fois, elle survient initialement avec un syndrome polyurie-polydypsie qui peut faire discuter un diabète insipide (cas de O'DONOVAN, de M^{me} BERTRAND-FONTAINE).

Les troubles digestifs ont inauguré une seule fois la scène clinique et furent attribués à une colite spastique (ANDERSON et MAC WHORTER) ; l'association avec un ulcère guéri, ou évolutif, est mentionnée dans les observations de COOK, de GENNES et KLEINFELD.

Le cancer parathyroïdien fut en deux circonstances responsable d'une parathyréotoxicoïse grave (de GENNES, JUSTIN-BESANÇON).

Nous n'avons trouvé aucune observation de pancréatite chronique, révélant le cancer parathyroïdien.

L'EXAMEN PHYSIQUE.

C'est le plus souvent devant l'existence d'une ostéose parathyroïdienne que le clinicien recherche une tumeur cervicale. Seules 2 malades sur 49 en signalaient l'existence : depuis 2 ans, dans l'observation de WILDER ; depuis 5 ans dans notre observation.

Mais sur les 46 cas où la palpation fut effectuée, 32 fois fut perçu un nodule dans la région cervicale. Ceci représente un pourcentage (70 %) supérieur encore à celui publié par BLACK en 1954 (60 %).

Si l'on considère que l'adénome est rarement perceptible (10 % d'après BLACK), il faut en déduire que la découverte d'une masse cervicale au cours d'une hyperparathyroïdie est très évocatrice de malignité. JORDAN affirme même cliniquement le cancer du fait d'une paralysie récurrentielle homolatérale surajoutée.

Cette tumeur cervicale est dure, indolore, fréquemment fixée, de la taille d'un pois (LÉGER et LIÈVRE), d'une noix (MEYER-FRETHERM), d'une châtaigne (PETERSMA), d'un marron d'Inde (de GENNES), d'une prune (JUSTIN-BESANÇON). Elle peut dévier l'axe trachéo-œsophagien. Elle doit être distinguée classiquement d'une adénopathie métastatique ou encore d'un nodule thyroïdien (observation personnelle), surtout si le contexte clinique n'est pas assez typique d'une maladie de Recklinghausen (cas de ROSEMARY). Sa simple constatation évoque l'idée d'une « masse néoplasique » (FRETHERM et LANGE).

LES SIGNES BIOLOGIQUES.

Ils ne nous retiendront que fort peu. COPE aurait trouvé une calcémie initiale plus élevée dans l'épithélioma que dans l'adénome parathyroïdien. De plus, il écrit que le cancer est palpable chaque fois que la calcémie est supérieure à 140 mg, ce qui est inexact. En effet, sur 32 malades, dont la calcémie est supérieure à 140 mg, il y a 20 palpations positives, mais

aussi 12 fois, aucune tumeur ne fut perçue au cou. Ces chiffres sont éloquents.

II. — ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU CANCER PARATHYROIDIEN

Il nous faut envisager la question sous deux angles. Quelles sont les lésions constatées opératoirement ? Quels critères histologiques adopter pour parler de malignité ?

ASPECT MACROSCOPIQUE.

Lorsque la tumeur est palpable chez un malade présentant une maladie de Recklinghausen, le chirurgien sait où il doit intervenir. Mais il n'en est pas toujours ainsi, et c'est pourquoi certains ont cherché à localiser avant l'*intervention* la lésion causale par un examen baryté œsophagien montrant une déviation (cas 39101 du M.G.H., cas 2 de KLEINFELD) ou même une encoche du conduit (RAPOPORT) ; LÉGER et LIÈVRE proposent le pneumocervix malgré ses limites de visualisation. Les tomographies de trachée seraient aussi utiles.

L'épithélioma parathyroïdien est alors abordé sûrement et montre des particularités opératoires très intéressantes. Alors que l'adénome est brunâtre, facilement énucléable, n'envahit pas les plans de clivage, le carcinome parathyroïdien, au contraire, est ferme, grisâtre, et surtout difficilement disséqué (NORRIS) par suite de sa fixité, due à une réaction fibreuse péritumorale (COPE).

Les *adhérences* sont en effet visibles au cours d'une première intervention dans 50 % des observations (23 opérés sur 46). D'après tous les auteurs, c'est une preuve de malignité importante. Souvent, le tissu tumoral infiltre aussi les organes adjacents, surtout le corps thyroïde, imposant ainsi une hémithyroïdectomie ; plus rarement, l'axe trachéoœsophagien, le paquet jugulocarotidien, les plans musculaires profonds, et même les vestiges thymiques (KLIGORE et TAYLOR, COOK).

Le nerf récurrent peut être englobé et son sacrifice est alors nécessaire.

Mais il ne faut pas oublier que l'exérèse la plus simple peut masquer un cancer parathyroïdien indiscutable, comme en témoigne l'observation de KING et WOOD avec apparition ultérieure de métastases.

ASPECT MICROSCOPIQUE.

Un compte rendu opératoire montrant les difficultés de l'exérèse d'une tumeur parathyroïdienne envahissante doit déjà éveiller l'attention de l'histologiste et l'inciter à rechercher des signes de malignité. Mais le cancer peut se présenter également à l'intervention comme un adénome bénin. La responsabilité de celui qui interprète les coupes est donc grande, et il ne faudra pas attendre l'apparition éventuelle d'une récurrence, ou surtout d'une métastase, pour être certain de la malignité. BLACK B.K., KLEINFELD utilisent l'examen histologique extemporané ; LÉGER et LIÈVRE. JUSTIN-BESANÇON le préconisent. Nous pensons qu'il est parfaitement inutile lorsque les adhérences sont suffisamment éloquents (BLACK B.M., 1958) : il n'est sans doute pas rentable dans une affection rarissime malgré tout ; d'autant qu'il ne permet pas de donner une réponse rapide valable tant les critères histologiques de malignité sont peu rigoureux.

C'est ainsi qu'ALEXANDER et ses collaborateurs, en 1944, revoient 14 tumeurs parathyroïdiennes : ils trouvent 13 épithéliomas, soit une proportion exceptionnelle, en s'appuyant uniquement sur les variations de taille et de coloration des noyaux. Les auteurs réfutent évidemment cette publication, d'autant plus facilement qu'ALEXANDER ne signale pas d'adhérences, de récurrences ou métastases dans son étude échelonnée sur 17 ans. A l'opposé, des tumeurs considérées comme bénignes au départ firent indiscutablement par la suite la preuve de leur malignité. Et nous ne tenons pas compte dans cette affirmation de la dégénérescence d'un adénome, dont NORRIS suspecte la nature précancéreuse. La transformation maligne

d'un adénome seulement en fonction de l'histologie est affirmée dans les observations de SAINTON et MILLOT (1933), de COPE et CASTLEMAN (cas 39101 du M.G.H.), de VON ALBERTINI (1953).

Quels critères histologiques doit-on retenir ?

Avec JUSTIN-BESANÇON, nous séparerons les critères cytologiques et les anomalies architecturales.

1^o Les constatations cytologiques sont les plus fragiles et isolément n'ont aucune valeur. Seule, d'après CASTLEMAN, l'existence de *mitoses*, même régulières, serait assez fidèle de malignité. Il y a des objections : BLACK B.K. déclare en avoir observées dans les adénomes. De même, WOOLNER ne peut distinguer adénome et cancer malgré la présence de quelques mitoses. Bien plus, WELLBROCK, en 1929, affirme le cancer parathyroïdien dans sa publication, en décrivant des mitoses ; or, CASTLEMAN lui-même étudie à nouveau les préparations quelques années plus tard et corrige le diagnostic initial.

Ce critère demeure pourtant valable, bien que non infaillible. Nous notons ainsi des mitoses dans 26 des 41 cas commentés histologiquement (63 %), mais surtout un fait est plus probant : sur les 19 néoplasies indiscutables, par suite du développement ultérieur de métastases, des mitoses furent retrouvées 15 fois (79 %). Seuls les cas de KING et WOOD, d'ANDERSON et MAC WHORTER, de VON ALBERTINI, tout au moins au début, de RAPPOPORT n'étaient pas microscopiquement suspects.

Les autres critères cytologiques sont trop instables.

Les auteurs s'attardent volontiers sur les variations de taille et de couleur des noyaux (anisocaryose, hyperchromatisme), les nucléoles géants, mais il faut considérer ceci comme des éléments accessoires, n'entrant dans la discussion que secondairement pour forcer un diagnostic hésitant. Seul DUCUING paraît attacher un prix injustifié aux irrégularités cellulaires.

Il est exceptionnel de rencontrer au hasard des publications la mention du type cellulaire prédominant. ROSEMARY signale à ce propos la confusion possible entre cellules parathyroïdiennes acidophiles et cellules de Hurthle des tumeurs thyroïdiennes.

2^o Les anomalies architecturales sont de plusieurs types. La *disposition trabéculaire*, que BLACK B.K. propose comme critère, est rapportée 8 fois sur 41 (20 %) et en deux circonstances seulement chez des cancéreux certains (GENTILE, SKINNER et ASHBRUN, WRAY), soit 10 %.

L'*envahissement vasculaire et lymphatique* est plus fréquent (13/41, soit 32 %), et notamment 6 fois dans des tumeurs métastatiques (32 %). Mais pour BLACK, la présence d'embols tumoraux libres intravasculaires n'est pas significative et peut être vue dans les adénomes : il faut que les cellules malignes adhèrent aux parois des vaisseaux, surtout des veinules : seul, le cas d'ANDERSON et MAC WHORTER satisfait à ce critère beaucoup trop sévère, nous semble-t-il.

L'*envahissement capsulaire* est admis avec des restrictions par CASTLEMAN, et il est évident qu'un adénome d'évolution très longue peut grossir suffisamment pour effondrer son enveloppe avec essaimage de cellules (BLACK).

L'*invasion de la capsule* est notée 7 fois (17 %).

Un aspect est rarement mis en évidence : l'invasion péri- et intraneurale (cas de FREDELL et JORDAN), qui, d'après JUSTIN-BESANÇON, possède la même valeur que les thrombi tumoraux intravasculaires.

D'après cette étude analytique, nous pouvons donc synthétiquement mettre en exergue 2 critères qui nous paraissent les plus évocateurs de malignité.

D'une part, la présence de mitoses : d'autre part, l'envahissement par les éléments tumoraux de la lumière, ou mieux, des parois vasculaires, des gaines, ou mieux des fibres nerveuses elles-mêmes. Nous estimons que l'absence de ces deux critères doit faire rejeter histologiquement le cancer. Les autres aspects vus sous le microscope ne gardent qu'une valeur d'orientation. Le diagnostic histologique est donc délicat, surtout dans les cas limites, car aucun critère n'est absolu. C'est sans doute ce qui explique que des cancers évidents ont été pris pour des adénomes au départ, mais la réciproque est-elle vraie ? Nous ne pouvons pas trancher actuellement.

ASPECTS ÉVOLUTIFS DE L'ÉPITHOLÉMIA PARATHYROÏDIEN

Le problème qui nous intéresse est de savoir, d'une part, quel est l'avenir des malades ayant subi une première intervention pour cancer parathyroïdien ; d'autre part, si l'évolution apporte des éléments nouveaux, malheureusement tardifs, au diagnostic.

LES SUITES POST-OPÉRATOIRES IMMÉDIATES.

Elles sont marquées par une amélioration nette de l'hyperparathyroïdie, portant *d'abord* sur le syndrome biologique. En effet, le lendemain de l'intervention, la calcémie s'abaisse, descend quelquefois à des valeurs inférieures à la normale ; la tétanie ainsi réalisée est rarement clinique avec signes de Chvostek et de Trousseau ; elle nécessite fréquemment un traitement correcteur ; une seule fois, elle eut une intensité suffisante pour entraîner le décès d'une malade au 19^e jour (GUICHARD). La chute du taux de calcium dans le sang est la preuve de l'exérèse d'un tissu hypersécrétant d'origine parathyroïdienne ; KILGORE et TAYLOR, CASTLEMAN (cas 37091 du M.G.H.) s'en assurent encore en vérifiant l'élévation de la calcémie des rats par l'injection d'extraits néoplasiques.

Hormis les accidents dus à l'effondrement brutal de la calcémie, les suites post-opératoires immédiates peuvent être troublées par des épisodes de pancréatite aiguë hémorragique avec élévation de l'amylasémie, sans issue fatale (FREDELL-JORDAN).

LES RÉCIDIVES.

Tous les auteurs admettent que l'exérèse totale et correcte d'un adénome met à l'abri d'une récurrence. Celle-ci ne survient qu'après une rupture malencontreuse de la capsule en cours d'intervention, ou encore lorsqu'un fragment de tissu patho-

logique est greffé dans un muscle du cou en vue d'éviter une chute trop brutale de l'hypercalcémie (BURK).

Par contre, le cancer parathyroïdien peut récidiver, c'est ce que nous avons vérifié chez 30 opérés sur 46 (65 %).

La rechute se manifeste en moyenne au bout de 18 mois, avec délais extrêmes de 2 mois (LÉGER et LIÈVRE, TANGE) et 60 mois (BLACK B.K.), qu'il convient d'interpréter en fonction du type d'intervention pratiquée. C'est ainsi que les rechutes précoces ne sont peut-être en fait que la continuation d'un tableau clinique, que l'exérèse de tissu thyroïdien (LÉGER et LIÈVRE) ou d'un nodule cervical dont la nature néoplasique est sujette à caution (TANGE), ne risquait pas d'améliorer.

Par contre, l'amélioration post-opératoire de 5 ans, constatée par BLACK chez un jeune garçon de 16 ans qui avait eu une hémithyroïdectomie pose le problème d'une chirurgie élargie d'emblée. Or, 6 autres malades ont été traités de cette façon (FRETHERM et LANGE : DUCUING : YOUNG et EMERSON : O'DONOVAN : FREDÉL : JORDAN) et seuls YOUNG et EMERSON. O'DONOVAN signalent des récidives locales, respectivement au bout de 36 et 13 mois, soit une proportion de 2 sur 7 hémithyroïdectomisés (29 %). En fonction de ce pourcentage, et par comparaison, nous dirons avec WELTI et BLACK qu'une exérèse radicale avec ablation d'un lobe thyroïdien doit être préconisée devant toute suspicion de malignité, plus de la moitié des récidives locales pouvant être ainsi évitées.

Le diagnostic d'une récidive est fait le plus souvent par le malade lui-même ; il s'inquiète devant la réapparition d'une tumeur cervicale ; surtout il accuse à nouveau les signes de la maladie de Recklinghausen. Pourtant le praticien peut être déjà alerté quelquefois par la remontée du taux de calcium sanguin ; aussi la surveillance de la calcémie nous paraît-elle un excellent moyen de prévoir, de déceler, ou de prouver une rechute.

Très souvent, la récidive est unique (22 fois sur 30, 73 %). Une seconde intervention est alors nécessaire ; mais, en 2 circonstances, la chirurgie fut délaissée et seules des séances de radiothérapie furent utilisées pour des carcinomes évidents :

MEYER, ROSI et RAGINS constatent un succès éphémère ; BLACK et ACKERMAN obtiennent une guérison qui paraît stable 10 mois plus tard (calcémie subnormale).

5 fois, une seconde récurrence fut observée. Tels sont les exemples d'OBER et MEILMAN, après une amélioration de 4 mois ; d'ELLIS et BARR où l'on dut pratiquer 12 mois après une seconde intervention, une hémithyroïdectomie, puis l'ablation de 2 masses métastatiques pulmonaires sans succès ; de KILGORE et TAYLOR, de KLEINFELD, de POLLACK enfin.

Dans les cas 34491 et 39101 du Massachussetts General Hospital, le malade rechuta 3 fois. Dans l'observation de WESSELOW et de WARDENER, les récurrences multiples s'expliquent sans doute par la rupture de la capsule tumorale lors de l'intervention primitive, bien que les auteurs rejettent cette hypothèse.

L'existence de récurrences locales avec rechute clinique et biologique est donc un critère de malignité valable. C'est un argument supplémentaire en faveur de l'épithélioma, lorsque celui-ci est envahissant déjà lors d'une première intervention. Mais, dans le cas contraire, sans adhérences initiales, nous admettons, avec LÉGER et LIÈVRE, JUSTIN-BESANÇON, que les récurrences évoquent le cancer seulement si elles ont un aspect macroscopique de caractère malin. Nous citerons ainsi les 8 observations suivantes :

Celles de KILGORE et TAYLOR, de M^{me} BERTRAND-FONTAINE et MOULONGUET, le cas 34491 du M.G.H. où chaque fois des adénopathies métastatiques existaient au cours de la récurrence ;

Celles de SAINTON et MILLOT, de LÉGER et LIÈVRE, de TANGE, et surtout celle de STEPHENSON et de WESSELOW et de WARDENER, où la structure histologique est de type bénin.

Lorsque la récurrence locale ne présente aucun caractère particulier, elle ne suffit pas par elle-même à prouver la néoplasie. Il faudra alors rechercher des critères de malignité plus sévères et, notamment, la présence de métastases (observation de ELLIS et BARR, Von ALBERTINI, RAPOPORT).

LES MÉTASTASES.

C'est un critère évolutif, affirmant de façon irréfutable pour tous les auteurs la nature maligne d'une tumeur parathyroïdienne. Sans être fréquentes, comme l'écrit MAMOU, elles existent néanmoins dans 19 des 49 observations que nous rapportons (39 %).

Les métastases locales ganglionnaires sont les plus fréquentes (13 fois) pouvant être d'ailleurs associées à d'autres localisations. Leur diagnostic est le plus souvent opératoire, exceptionnellement au cours d'une première intervention (BLACK et ACKERMAN ; LAZAR), pratiquement toujours au cours d'une récidive. Une fois, en l'absence d'intervention, une adénopathie métastatique fut découverte à l'autopsie (ANDERSON et MAC WHORTER).

Les métastases viscérales intéressent les poumons (8 fois), le foie (4 fois), le rein droit (MEYER et RAGINS) et l'ilion (KLEINFELD) en une seule occasion. Elles furent rendues responsables de la persistance de l'hyperparathyroïdie par KING et WOOD, qui trouvent un envahissement radiologique des champs pulmonaires ; par ELLIS et BARR, qui procèdent à l'ablation infructueuse des deux masses pulmonaires, par KLEINFELD, qui enlève avec succès un nodule osseux. Mais les métastases viscérales sont le plus souvent suspectées, et sont constatées nécropsiquement. Elles se présentent alors toujours sous forme de noyaux très bien limités au sein du parenchyme sain ; leur taille est variable, mais n'excède pas celle d'un œuf.

Quelle est la répartition des métastases en fonction de l'aspect macroscopique initial ?

5 néoformations infiltrantes à la première intervention donnent des métastases à distance (KILGORE et TAYLOR ; cas 39101 du M.G.H. ; COOK, KLEINFELD ; LAZAR). Or, 6 tumeurs, ayant une structure macroscopique non suspecte, ont des localisations viscérales (MEYER et RAGINS ; M^{me} BERTRAND-FONTAINE et MOULONGUET ; KING et WOOD ; ELLIS et BARR ; VON ALBERTINI ; RAPOPORT). La différence n'est pas

assez grande pour retenir l'hypothèse de WOOLNER, et nous dirons que si les métastases des tumeurs parathyroïdiennes d'aspect bénin ont une grande signification, elles ne se produisent pas plus fréquemment que dans les néoplasies d'emblée très extensives localement.

LA SURVIE POST-OPÉRATOIRE.

Elle fut fixée par BLACK, en 1954, à 69 mois. Il est difficile de donner avec certitude une survie valable, car la majorité des observations n'ont pu être jugées avec un recul suffisant. Si nous ne considérons que les cas suivis jusqu'à la mort la survie moyenne, après une première intervention, est de l'ordre de 40 mois. D'ailleurs, le cancer par lui-même n'est pas seul responsable d'une issue fatale, un certain nombre de décès sont imputables aux complications rénales de l'hyperparathyroïdie.

La radiothérapie, essayée 5 fois, remporte un succès éphémère dans les observations de DE WESSELOW, de BLACK et ACKERMAN, de KLEINFELD, ne peut être jugée par suite du manque d'informations dans les observations de BLACK et de FREDELL ; son efficacité reste à prouver. Elle paraîtrait indiquée, d'après BLACK, pour éviter, ou surtout retarder, les récurrences en cas d'exérèse incomplète.

CHAPITRE II

ESSAI DE CLASSIFICATION DES ÉPITHÉLIOMAS PARATHYROIDIENS SÉCRÉTANTS

Nous distinguerons les cas indiscutables qui s'appuient essentiellement sur des critères évolutifs et des cas moins certains où les critères histologiques jouent pratiquement seuls.

CAS INDISCUTABLES.

1^o Dans un premier groupe, nous comprenons les observations avec métastases ganglionnaires, ou viscérales. Au nombre de 19, ce sont :

- 1939. MEYER, ROSI et RAGINS (métastases lymphatiques, pulmonaires et rénales).
- 1941. GENTILE, SKINNER et ASHBURN (métastases lymphatiques).
- 1948. KILGORE et TAYLOR (métastases lymphatiques et pulmonaires).
- 1948. Cas 34491 M.G.H. (métastases lymphatiques).
- 1950. M^{me} BERTRAND-FONTAINE et MOULONGUET (métastases lymphatiques et pulmonaires).
- 1950. KING et WOOD (métastases pulmonaires).
- 1951. ELLIS et BARR (métastases lymphatiques, hépatiques et pulmonaires).
- 1951. Cas 37091 du M.G.H. (métastases lymphatiques).
- 1951. ANDERSON et MAC WHORTER (métastases lymphatiques).

- 1953. Von ALBERTINI (métastases hépatiques).
- 1953. Cas 39101 M.G.H. (métastases hépatiques).
- 1953. WRAY (métastases lymphatiques).
- 1954. 3 cas de BLACK (métastases lymphatiques).
- 1958. COOK (métastases pulmonaires).
- 1959. KLEINFELD, cas 2 (métastases osseuses).
- 1960. RAPOPORT (métastases pulmonaires).
- 1961. LAZAR (métastases lymphatiques, pulmonaires et hépatiques).

2^o Nous classerons ici, dans ce deuxième groupe, les tumeurs ayant présenté un envahissement des structures voisines, soit au cours d'une première intervention, soit au cours d'une récidive. Au nombre de 19, ce sont :

- 1933. SAINTON et MILLOT (caractère malin de la récidive).
- 1937. PETERSMA (envahissement d'emblée).
- 1939. BARBET (caractère malin de la récidive).
- 1943. GUTMAN (envahissement d'emblée).
- 1947. GOYER et CADY (envahissement d'emblée).
- 1948. FRETHERM et LANGE (tumeur primitive infiltrante).
- 1949. YOUNG et EMERSON (envahissement d'emblée).
- 1949. DE WESSELOW et DE WARNER (caractère malin de la récidive).
- 1949. DE GENNES (récidive avec adénopathie clinique).
- 1950. STEPHENSON (récidive maligne).
- 1951. O'DONOVAN (envahissement d'emblée).
- 1952. WOOLNER (envahissement d'emblée).
- 1953. LÉGER et LIÈVRE (récidive maligne).
- 1957. FREDELL (envahissement d'emblée).
- 1958. TANGE (récidive maligne).
- 1958. WRIGHT et MATHIESON (tumeur primitive très adhérente).
- 1958. JORDAN (tumeur primitive très adhérente).

1961. 2 cas de POLLACK (adhérence primitive et récidive maligne).

Le cas de ROSEMARY, difficile à classer, pourrait également entrer dans cette catégorie.

CAS QUE L'ON PEUT DISCUTER.

Ce sont les 10 cas où les critères histologiques non absolus font le diagnostic et qui ont pu s'accompagner de récidives locales banales. Mais il ne faut pas oublier que le diagnostic histologique reste primordial avant que les critères évolutifs puissent trancher. Si 23 fois, un aspect macroscopique suspect a pu déjà orienter vers la malignité, dans les 26 autres observations, l'examen microscopique était fondamental. Citons :

1929. WILDER et WELLBROCK (réfuté par CASTLEMAN).

1936. SNELL (mitoses).

1948. DUCUING.

1948. OBER et MEILMAN (récidives locales banales).

1950. MARUELLE (mitoses).

1953. Cas 4 de COPE (carcinome, sans commentaire).

1959. GUICHARD.

1959. Cas 1 de KLEINFELD (examen extemporané).

1962. JUSTIN-BESANÇON.

1962. Observation personnelle.

CONCLUSIONS

I. Nous avons analysé dans ce travail 49 observations d'épithéliomas parathyroïdiens sécrétants, recueillies dans la littérature de 1929 à 1962.

II. L'épithélioma parathyroïdien existe, ne représentant que 0,5 % des causes d'hyperparathyroïdie. Il se distribue également entre les 2 sexes, frappe avec prédilection les sujets avant la cinquantaine. Un point clinique est important à noter, c'est la palpation d'une tumeur cervicale 7 fois sur 10 environ.

III. L'intervention découvre une fois sur deux une masse dure, fixée, infiltrant les organes adjacents, ce qui est caractéristique de la néoplasie. Mais il ne faut pas méconnaître que la dissection la plus facile d'un nodule parathyroïdien bien limité peut masquer un cancer d'évolution inattendue.

IV. Aussi l'examen anatomo-pathologique, que certains font alors de manière extemporanée, est fondamental. Mais il se heurte à l'absence de critère absolu. La présence de mitoses, un envahissement vasculaire et lymphatique plus qu'une disposition trabéculaire et qu'une invasion capsulaire sont le plus fréquemment rencontrés. Mais là encore, un aspect histologique très bénin peut réserver des surprises évolutives.

V. Les critères évolutifs restent finalement les plus sûrs garants de la malignité avec le rôle primordial des métastases. Celles-ci surviennent environ 4 fois sur 10, et ont essentiellement une répartition locale. Les récidives se produisent dans 65 % des cas et sont très évocatrices.

VI. Le pronostic du cancer parathyroïdien reste assez mauvais avec une survie moyenne de 40 mois. L'évolution propre des complications rénales de l'hyperparathyroïdie contribue encore à l'assombrir. Une chirurgie large d'emblée en face d'une tumeur envahissante et fortement suspecte peut l'améliorer ; le rôle de la radiothérapie post-opératoire s'avère assez décevant.

Vu, LE DOYEN,
A. HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
Prof. GUICHARD.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 4 juin 1962.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL
DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDER H. B., PEMBERTON J., KEPLER E. J., BRODERS A. C. — Functional parathyroid tumors and hyperparathyroidism. *Am. J. of Surgery*, **65**, 157-187, août 1944.
- ANDERSON T. R. and Mc WHORTER C. A. — Carcinoma of the parathyroid gland. *Am. Journal of clinical Pathology*, **21**, 952-960, 10, 1951.
- BARBET J. — Sur un cas d'épithélioma de la parathyroïde. *Thèse*, Paris, 1931.
- BATENSCHLAGER A. — Les ostéopathies endocriniennes. *P.M.*, **67**, p. 1358, n° 33 (et p. 1398, n° 34), 1959.
- BERTRAND, FONTAINE (M^{me}) et MOULONGUET P. — Ostéose parathyroïdienne par adénome malin. *Sem. Hôp. Paris*, **26**, 55-60, 2, 6 janvier 1950.
- BISSI A. et GAETANI M. — Il Paratiroidoma maligno. *Tumori*, **40**, 609-624, fasc. 6, 1954.
- BLACK B. K. — Carcinoma of the Parathyroid. *Annals of Surgery*, **139**, 355-363, 3, mars 1954.
- BLACK B. K. and ACKERMANN L. V. — Tumors of the Parathyroid, a review of 23 cases. *Cancer*, **3**, 415-444, 3, 1950.
- BLACK B. M. — Adenocarcinoma of parathyroid origin with hyperparathyroidism, local recurrence and metastases ; report of case. *Proc. Staff Meet, Mayo Clinic*, **23**, 8-14, 1948.
- BLACK B. M. — Tumors of the glands parathyroid : primary hyperparathyroidism. *Amer. J. Surgery*, **95**, 395-403, 1958.
- BLACK B. M. and HAYNES A. L. — Hyperfunctioning carcinoma of parathyroid origin with local recurrence and metastasis. Subsequent report of a case. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic.*, **26**, 309-312, 1951.
- BLUMEN B. — Contributions à l'étude de la maladie osseuse fibrokystique de Von Recklinghausen. *Thèse*, Paris, 1931.
- BRAMEZZA M., DELENDI N., D'ADDATO M. — Carcinoma delle Paratiroidi. *Il Friuli Medico*, **15**, 1139-1156, Sept.-Octobre 1960.
- BURCK L. B. — Recurrent Parathyroid Adenoma - Case Report. *Surgery*, **21**, 95-101, 1947.

- CASTLEMAN B. — Tumors of the Parathyroid glands. *Atlas of tumors pathology*, section IV, fascicle 15, published by the Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1952.
- COOK P. B. — Hyperparathyroidism due to parathyroid Carcinoma. *J. Bone Joint Surgery*, **40 B**, 546-551, 1958.
- COPE O., NARDI G. L. and CASTLEMAN B. — Carcinoma of the parathyroid glands : 4 cases among 148 patients with hyperparathyroidism. *Annals of Surgery*, **138**, 661-671, 4, Oct. 1953.
- DORGELOH J. R. — Parathyroid Carcinoma causing hyperparathyroidism. *Calif. Med.*, **69**, 138-140, 1948.
- DUCUING, FICAT, LAPEYRÈRE, BASSAL. — Ostéodystrophie généralisée par cancer parathyroïdien. *Toulouse Medical*. **49**, 124-132, 1948.
- ELLIS J. T. and BARR D. P. — Metastasizing carcinoma of the parathyroid glands with osteitis fibrosa cystica and extensive calcinosis. *Am. J. of Pathology*, **27**, 383-405, 1951.
- FREDELL C. H., MC IVER M. A. and FERREBEE J. W. — Carcinoma of parathyroid gland with hyperparathyroidism ; report of case. *Surgery*, **42**, 959-965, 1957.
- FRETHEIM B. et LANGE H. F. — Carcinoma of the parathyroid with hyperparathyroidism. — *Acta Endocrinologica*, **1**, 203-316, 1948.
- GENNES L. DE, BRICAIRE H., SIMON G., TOURNEUR R. — Hyperparathyroïdie maligne subaiguë par épithélioma parathyroïdien. *Sem. Hôp. Paris*, **25**, 1393-1399, 33, 2 mai 1949.
- GENTILE R. J., SKINNER H. L. and ASHBURN L. L. — The parathyroid glands : malignant tumor with osteitis fibrosa cystica. *Surgery*, **10**, 793-810, 1941.
- GLENN F. — Surgical Treatment of hyperparathyroidism. *Ann. Surgery*, **149**, 305-320, 1959.
- GOYER R. et CADY. — Maladie de Recklinghausen et Epithélioma parathyroïdien. *Mém. Ac. chirurgie*, **73**, 641-644, 31-32, 3 décembre 1947.
- GUICHARD A, MOURGUES G. DE, CREYSSSEL R., GROZEL R. — Epithélioma Parathyroïdien sécrétant avec ostéose parathyroïdienne et tumeur à myéloplaxes. *Presse Médicale*, **67**, 1060-1063. 26, 27 mai 1959.
- JUSTIN-BESANÇON L., et coll. — Epithélioma parathyroïdien hypersécrétant. Parathyréo oxiose mortelle. *Sem. Hôp.*, **38**, 984-993, mars 1962.
- JORDAN G. L., CURD G. W., GYORKEY F., DE BAKEY M. E. — Carcinoma of the Parathyroid. *Arch. Surgery*, **76**, 87-92, 1958.
- GUTMAN A. B. : in Snapper. — *Medical Clinics on bone diseases New York*, 15, 1949.
- KILGORE A. R. and TAYLOR (cité par NORRIS).

- KING E. S. J. and WOOD B. — Parathyroid tumour with visceral metastases. *Journal of Path. and Bact.*, **62**, 29-35, 1, janvier 1950.
- KLEINFELD G. — A clinical and Pathological Study of 63 functioning parathyroid tumors. *Cancer*, **12**, 902-911, 5, Sept.-Oct. 1959.
- LAZAR A. W., LANDAU R. L., KAPPAS A. — Metastatic Carcinoma of parathyroid and persistent hyperparathyroidism. *Archives of Pathology*, **72**, 484-489, 4, Octobre 1961.
- LÉGER L., LIÈVRE J. A. et M^{me} LIÈVRE. — Ostéose parathyroïdienne par épithélioma parathyroïdien. *P.M.*, **61**, 1741-1744, 82, 25 déc. 1953.
- LIÈVRE J. A. — L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. *Thèse*, Paris, 1931.
- MALLORY T. B. — Cas 34491 du Massachusetts general Hospital. *New England J. of Medicine*, **239**, 894-896, 1948.
- MAMOU Henry. — Le cancer de la Parathyroïde. *E.M.C. Glandes endocrines*, **10.012**, 3, 1950.
- MAMOU Henry. — Les hyperparathyroïdies. *E.M.C. Glandes endocrines*, **10.012 CIO**, 1, 10, 7, 1958.
- MARUELLE R. — Maladie de Recklinghausen et cancer parathyroïdien. *Mém. Ac. Chirurgie*, **76**, 801-807, 28-29, 25 oct. 1950.
- Massachusetts General Hospital - Case 37091. *New England J. Med.*, **244**, 333-338, 1951.
- Massachusetts General Hospital - Case 39101. *New England J. Med.*, **248**, 426-432, 1953.
- MEYER K. A., ROSI and RAGINS A. B. — Carcinoma of the parathyroid glands. *Surgery*, **6**, 190-200, 1939.
- MEYER K. A. and RAGINS A. B. — Carcinoma of the parathyroid glands. *Surgery*, **14**, 282-295, août 1943.
- NORRIS E. H. — Carcinoma of the Parathyroid glands with a preliminary report of 3 cases. *Internat. Abstr. Surgery*, **86**, 1-21, 1948.
- OBER and MEILMAN (cité par NORRIS).
- O'DONOVAN D. K., MEADE H. S. and MC GRATH J. — Parathyroid Carcinoma. *Irish J. M. Sc.*, **6**, 241-251, 1951.
- PETERSMA J. P. — *Nederl. Tijdschr. v. geneesk*, **81**, 2225-2231, 1937.
- POLLACK S., GOLDIN R. R., COHEN M. — Parathyroid Carcinoma. *Archives of Internal Medicine*, **108**, 583-587, octobre 1961.
- POUJOL Jean. — Cancer de la Parathyroïde et hyperparathyroïdie. *Thèse dact.*, 142 pages, Paris, 1949.

- RAPOPORT A., SEPP A. H. and BROWN W. H. — Carcinoma of the parathyroid gland with pulmonary metastases and cardiac death. *Am. J. Med.*, **28**, 443-452, 1960.
- ROSEMARY M. — Carcinoma of the parathyroid gland. *Surgery Clin. N. Amer.*, **39**, 647-653, 1959 (juin).
- SAINTON P. et MILLOT J. L. — Dégénérescence maligne d'un adénome parathyroïdien éosinophile au cours d'une maladie de Recklinghausen. *Annales d'ana. path.*, **10**, 813-818, 1933.
- SNELL A. M. — Report of a case of hyperparathyroidism. *Proc. Staf Meet. Mayo Clinic*, **11**, 633-636, 1936.
- STEPHENSON, H. U. Jr. — Malignant tumors of the parathyroid glands. *Arch. Surgery*, **60**, 247-266, 1950.
- TANGE J. D. — Carcinoma of the Parathyroid. *Brit. J. Surgery*, **46**, 254-259, 1958.
- Von ALBERTINI A., KOLLER F. and GAISER H. — Functioning Parathyroid Tumor with Liver Metastasis. *Acta Endocr.*, **12**, 289-302, 1953.
- WELLBROCK W. L. A. — Malignant adenoma of the Parathyroid glands. *Endocrinology*, **13**, 285-294, 1929.
- WELTI H. et GÉRARD-MARCHAND R. — *E.M.C.* **10011 B 10**, p. 4, 11956.
- WELTI H. et ASSUED D. — *E.M.C.* **10012 M 50**, 4-5, 11956.
- WESSELOW O.L.V. DE and WARDENER H. E. DE. — Carcinoma of the parathyroid gland with hyperparathyroidism. *Lancet*, 256^e année, 820-823, 1, 14 mai 1949.
- WILDER R. M. — Hyperparathyroidism = tumor of the parathyroid gland associated with osteitis fibrosa. *Endocrinology*, **13**, 231-244, 1929.
- WOOLNER L. B., KEATING F. R. Jr, and BLACK B. M. — Tumors and hyperplasia of the Parathyroid glands. *Cancer*, **5**, 1069-1088. 6 Nov. 1952.
- WRAY S. — Carcinoma of the Parathyroid gland. *Journal of Pathology and Bacteriology*, **66**, 231-234, 1953.
- WRIGHT R. B. and MATHIESON R. — Parathyroid Carcinoma. *Scot Med. J.*, **3**, 176-181, 1958.
- YOUNG J. H. et EMERSON K. — Parathyroid Carcinoma associated with acute parathyroid intoxication. *Ann. of the Int. Med.*, **30**, 823-837, 1949.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
OBSERVATION PERSONNELLE	13
OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE	17

CHAPITRE PREMIER

ASPECTS CLINIQUES DE L'ÉPITHÉLIOMA PARATHYROÏDIEN	53
ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE L'ÉPITHÉLIOMA PARATHYROÏDIEN	59
ASPECTS ÉVOLUTIFS DE L'ÉPITHÉLIOMA PARATHYROÏDIEN	63

CHAPITRE II

ESSAI DE CLASSIFICATION DES ÉPITHÉLIOMAS PARATHYROÏDIENS SÉCRÉTANTS	69
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	75

